POSTMENOPAUZE-OESTRUS EN ATHEROSCLEROSE

H. POT

B

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/postmenopauzeoes0000vari

Postmenopauze-oestrus en Atherosclerose

Nederlands Instituut voor Gerontologie
Groesbeekseweg 147 - 6521 CN Nijmegen
Telefoon 080 - 22.81 90

Postmenopauze-oestrus en Atherosclerose

Postmenopausal oestrus and atherosclerosis

(with a summary in English)

Proefschrift
ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Utrecht,
op gezag van de Rector Magnificus Prof. Dr. Sj. Groenman,
volgens besluit van het College van Dekanen
in het openbaar te verdedigen
op dinsdag 1 februari 1972 des namiddags te 4.15 uur

door

HINDRIK POT

geboren op 10 november 1920 te Delfzijl

Uitgeversmaatschappij J. H. Kok N.V. Kampen 1972

PROMOTOR: PROF. DR. F. DE WAARD

I

De hypothese van Wilson, dat toediening van „natuurlijke" oestrogenen aan vrouwen na de menopauze bescherming biedt tegen het optreden van atherosclerose, kan niet door epidemiologisch onderzoek worden bevestigd.

II

Vrouwen, die na de menopauze herhaaldelijk een cytologisch beeld van oestrogene werking vertonen, blijken een late menopauze te hebben.

III

Een verhoogde oestrogeen excretie bij vrouwen in de postmenopauze gaat dikwijls gepaard met een verlaagde uitscheiding van 11-desoxy 17-ketosteroïden.

IV

Het poliklinisch voorschrijven van anticoagulantia dient wegens de daaraan verbonden gevaren altijd in overleg met de huisarts te geschieden.

V

Arcus senilis heeft geen voorspellende betekenis ten aanzien van coronaria aandoeningen.

VI

Beschrijvingen in het Oude Testament zijn wel suggestief doch niet bewijzend voor het voorkomen van syphilis in bijbelse tijden in het Midden Oosten.

VII

Patiënten die verdacht worden aan de ziekte van Pfeiffer te lijden behoren niet behandeld te worden met ampicilline.
R. J. Coskey et al. Archives of Dermatology vol. 100 - pag. 717 (1969).

VIII

Invoering van het begrip waarden-indifferent of waarden-vrij leven door Prof. Dr. H. M. Kuitert maakt de discussie rondom het abortus vraagstuk verwarrend en is bovendien onjuist.

IX

De taalbarrière tussen buitenlandse gastarbeiders en huisartsen is dermate groot, dat een adequate behandeling van hen tot de onmogelijkheden behoort, tenzij speciale voorzieningen getroffen worden.

X

Het rendement van het geneeskundig schoolonderzoek dient in relatie tot de kosten op korte termijn kritisch beoordeeld te worden.

XI

Het moet als een gebrek aan service in de dienstverlenende sector beschouwd worden, dat de belastingdienst een aanmaning (een herinnering) met een geldelijke boete honoreert.

XII

Daar Kamper uien tegenwoordig maar al te vaak nationale producten zijn geworden, dreigt Kampen de roem van producent te verliezen.

H. Pot

Utrecht, februari 1972

aan Hannie

De laatste stap van de rede is de erkenning,
dat oneindig veel dingen haar te boven gaan.
Zij is maar zwak als zij niet zover komt, dat zij dit begrijpt.
En als de natuurlijke dingen haar te boven gaan,
wat zal men dan van de bovennatuurlijke dingen zeggen!

Blaise Pascal

Om zijn patiënten doeltreffend te kunnen behandelen heeft de huisarts vaak de hulp nodig van hen, die in het tweede echelon de gezondheidszorg uitoefenen. Zo zou zonder de hulp van vele meer gespecialiseerden in gedeelten van dit onderwerp het ook niet doenlijk geweest zijn dit proefschrift te voltooien. Om al diegenen daar voor te danken biedt dit voorwoord een goede gelegenheid.

Maar vooraf past het mij in grote nederigheid dank te brengen aan Hem, die mij gezondheid, kracht en gaven schonk deze studie te voltooien.

Een groot respect gaat tevens uit naar mijn ouders, die weliswaar na mijn gymnasiumtijd een andere bestemming voor mij gedacht hadden, maar daarna met grote belangstelling mijn studie en werk hebben gevolgd.

Doch allereerst een woord van oprechte en welgemeende dank — want waar zou dit onderzoek gebleven zijn — aan al die vrouwen uit de praktijk, die zo bereidwillig en vaak enthousiast hun medewerking hebben verleend. Dat dit onderzoek in de eigen praktijk kon worden uitgevoerd heeft niet weinig bijgedragen tot het genoegen, waarmee het werd verricht.

Niet minder dankbaar ben ik U, Hooggeleerde de Waard, Hooggeachte Promotor, die mij van iemand die hand- en spandiensten in een landelijk onderzoek mocht verrichten, tot promovendus wist te activeren, en mij daarbij alle mogelijke steun verleende. Een betere en vriendschappelijkere begeleiding was niet denkbaar.

Bijzondere waardering en hoogachting koester ik jegens U, Hooggeleerde Meijler. En dat niet alleen voor Uw adviezen en het willen doornemen van het manuscript — hoe dankbaar ik U daar ook voor ben — maar veel meer voor Uw generositeit en collegialiteit bij de bepaling van de plaats, die U in het raam van dit proefschrift meende te moeten innemen.

Voor het endocrinologisch chemisch deel van het onderzoek ben ik grote erkentelijkheid verschuldigd aan U, Zeergeleerde Thijssen en het personeel van Uw laboratorium.
Dankbare herinneringen ook heb ik aan U, Geleerde Coers, destijds internist te Kampen en aan U, Zeergeleerde van Deth, cardioloog te Zwolle, voor Uw waardevolle en critische adviezen bij het electrocardiografische gedeelte.
U, Geleerde Offringa, longarts aan het consultatiebureau tot bestrijding van tuberculose te Kampen, dank ik voor het willen maken van de thoraxfoto's.
Bijzonder erkentelijk ben ik U, Zeergeleerde de Wael voor Uw welwillendheid om elke 14 dagen gedurende een heel jaar de bepaling van de bloedlipiden te willen verzorgen, en dat terwijl Uw laboratorium beslist niet zonder werk zat. Ook naar Uw personeel gaat mijn welgemeende dank uit.
Als bewijs van wederzijdse vriendschap wil ik graag de hulp van collega J. Siersema, oogarts te Kampen, beschouwen, die mij bij het oogheelkundig onderzoek op deskundige en plezierige wijze begeleid heeft.
Mijn assistente, Mevr. G. Bijdevaate-v. d. Linde dank ik voor haar hulp bij het cytologisch onderzoek, het administreren van de gegevens en het typen van het manuscript.
Ook werd — zo mogelijk — elke gevraagde hulp door het Algemeen Ziekenfonds voor de IJsselmond geboden, waarvoor ik zeer erkentelijk ben.
Mijn dank gaat tevens uit naar de heren J. Speijer en D. van de Wetering voor het fraai en nauwkeurig tekenen van de figuren.
Tenslotte dank ik allen, die mij op enigerlei wijze bij het tot stand komen van dit werk van dienst zijn geweest.

Hoofdstuk 1. *Inleiding en probleemstelling* 1

Hoofdstuk 2. *Oestrogenen en atherosclerose* 3

Hoofdstuk 3. *De profylactische benadering door R. A. Wilson* 11

3.1. Inleiding 11
3.2. Hypothese 11
3.3. Osteoporose 14
3.4. Behandeling 15
3.5. Gevaren 18

Hoofdstuk 4. *Eigen onderzoek* 20

4.1. Inleiding 20
4.2. Voorgeschiedenis 21
4.3. De werkwijze bij de „Kamperfoelie"-screening . . 22
4.4. De onderzochte groep 22
4.5. „Group matching" 25

Hoofdstuk 5. *Cytologie en endocrinologie* 27

A. Longitudinaal cytologisch onderzoek 27

5.1. Inleiding 27
5.2. Methodiek 28
5.3. Resultaten 29
5.4. Bestaat er een digitalis effect? 34
5.5. Suppressie van de bijnierfunctie 35

B. Endocrinologisch chemisch onderzoek 41

5.6. Inleiding 41
5.7. Methodiek 43
5.8. Resultaten 44

Hoofdstuk 6. *Algemeen en lichamelijk onderzoek* 48

6.1. Methodiek 48
6.1.1. Anamnese 48
a. Familie anamnese 48

b. Gynaecologische en obstetrische anamnese . . 48
c. Cardiovasculaire anamnese 49
6.1.2. Fysisch onderzoek 50
6.2. Resultaten 51
6.2.1. Anamnese 51
a. Familie anamnese 51
b. Gynaecologische anamnese 52
1. Menarche leeftijd 52
2. Menopauze leeftijd 52
3. Kindertal 54
4. Climacteriële klachten 55
c. Cardiovasculaire anamnese 56
1. Angina pectoris 57
2. Claudicatio intermittens 57
3. Andere klachten van cardiovasculaire aard 57
4. Medicamenten 59
6.2.2. Algemeen lichamelijk onderzoek 59
a. Lengte en gewicht 59
b. Hartonderzoek 60
c. Perifere vaten 60
d. Bloeddruk 60
e. Oedeem aan de onderste extremiteiten en varices 62
6.3. Nadere somatometrische gegevens 62
6.3.1. Methodiek 63
6.3.2. Resultaten 64
a. Huidplooimetingen 64
b. Biacromiale- en bicristale distantie 64

Hoofdstuk 7. Electrocardiografisch onderzoek 67

7.1. Inleiding 67
7.2. Methodiek 68
7.3. Resultaten 70

Hoofdstuk 8. Röntgenfoto van het hart 73

8.1. Inleiding 73
8.2. Methodiek 73
8.3. Resultaten 74
a. Grootte van het hart 75
b. Configuratie en hoedanigheid van de aorta . . 75
c. Brede vaatsteel 75

Hoofdstuk 9. Onderzoek van de bloedlipiden 77

9.1. Inleiding 77
9.1.1. Oestrogenen 79

9.1.2. Androgenen 81
9.2. Methodiek 81
9.3. Uitkomsten 82
9.4. Voedingsanamnese 86

Hoofdstuk 10. Onderzoek van de fundus oculi 88
10.1. Inleiding 88
10.2. Methodiek 89
10.3. Resultaten 90

Hoofdstuk 11. Follow-up landelijke „Kamperfoelie" gegevens vergeleken met eigen uitkomsten 92
11.1. Menopauze leeftijd 93
11.2. Digitalis effect 94
11.3. Het kindertal 96
11.4. Voorlopige resultaten van prospectief onderzoek betreffende de sterfte aan hart- en vaatziekten . . 97

Hoofdstuk 12. Conclusies en discussie 101
12.1. Conclusies 101
12.2. Correlatie matrix 106
12.3. Discussie 113

Samenvatting 117

Summary 121

Literatuurlijst 127

Curriculum vitae 135

Hoofdstuk 1 *Inleiding en probleemstelling*

Door de publicaties van de Amerikaanse gynaecoloog Wilson (1963), die het algemeen gebruik van oestrogenen propageert als profylaxe van pathologische processen in de periode na de menopauze, is het vraagstuk van deze vorm van substitutie-therapie weer midden in de belangstelling gekomen.

Deze auteur meent dat de oestrogeen-profylaxe als een „breedspectrum" behandeling gezien kan worden voor de bezwaren van de postmenopauze; in het bijzonder zou door adequate substitutie het atherosclerotisch proces bij de ouder wordende vrouw kunnen worden afgeremd.

In de discussie over dit onderwerp is het moeilijk om met behoorlijk bewijsmateriaal te komen, daar hiervoor immers grote series patiënten nodig zijn, die na de menopauze al dan niet oestrogenen krijgen; bovendien is het probleem, hoe men zich kan vrijwaren tegen storende invloeden van selectie der patiënten, in de praktijk vrijwel onoplosbaar.

Nu is het voor deze vraagstelling van groot belang, dat ook de natuur zelf voor een „experimentele situatie" heeft gezorgd, die ons mogelijkerwijs kan helpen dit probleem dichter bij een oplossing te brengen.

Immers, wanneer bij de vrouw met de menopauze een eind komt aan het optreden van menstruele cycli, dan wil dit nog niet zeggen, dat daarmee de productie van oestrogenen geheel ophoudt.

In de Westerse landen vindt men in transversale hormonaal-cytologische studies bij bijna 10% van de normale vrouwelijke bevolking boven de 55 jaar cytologische tekenen van oestrogene activiteit, terwijl deze activiteit nagenoeg onafhankelijk is van de leeftijd binnen deze levensfase. (de Waard en Baanders, 1969). Dit verschijnsel wordt wel postmenopauze-oestrus genoemd.

De voor het cytologisch effect aansprakelijke hormonen zijn van extraovariële, hoogst waarschijnlijk adrenale oorsprong. (Bruinsma en de

Waard, 1959). Er bestaat echter weinig informatie van longitudinaal karakter over deze oestrogene activiteit na de menopauze. De vraag of dit verschijnsel van continue aard is, moet van essentieel belang worden geacht. Wanneer we deze veronderstelling voorlopig aanvaarden, dringt zich vanzelf de volgende vraag aan ons op: Hebben vrouwen met postmenopauze-oestrus minder hart- en vaatziekten dan een qua leeftijd vergelijkbare controlegroep?
Deze vraag kan slechts op juiste wijze worden beantwoord bij inachtneming van het effect van een aantal „storende" nevenvariabelen, (zoals diabetes, obesitas, hypertensie). Immers postmenopauze-oestrus is geassocieerd met overgewicht, vooral indien dit gepaard gaat met hypertensie of diabetes.
Allereerst dient de hypothese, dat het verschijnsel van postmenopauze-oestrus tot continuïteit neigt, een wat vastere grond te hebben.
Deze studie beoogt op die vragen een antwoord te vinden.

I. Door een longitudinaal hormonaal-cytologisch onderzoek, gevolgd door een chemisch endocrinologische studie bij vrouwen tussen 55 en 75 jaar oud.
II. Door een cardiovasculair onderzoek bij vrouwen met cytologische tekenen van oestrogene werking en bij een controlegroep.

Het gehele onderzoek werd verricht bij voor het merendeel gezonde „patiënten" uit de eigen huisartspraktijk.

De klinische gevolgen van coronairsclerose komen veel frequenter voor bij mannen dan bij vrouwen, vooral in de leeftijdsgroep van 40-65 jaar. Zo sterven er per jaar in Nederland op deze leeftijd rond 4000 mannen en 1000 vrouwen aan een hartinfarct. (de Haas, 1969).
Reeds in de 18de eeuw beschreef Heberden (1772) de grotere geneigdheid van mannen voor angina pectoris. Hij vond bij 100 patiënten met angina pectoris slechts 3 vrouwen.
In 1794 merkte de Ierse dokter Samuel Black op met betrekking tot angina pectoris: „I do not recall any decided instance or record of its occurring in the female sex and some of the oldest and most experienced physicans in this part of the kingdom have made this same remark". (Siegel, 1963).
Daarna is een groot aantal studies verschenen, die de grotere frequentie van het coronairlijden bij mannen hebben aangetoond. (Oliver en Boyd, 1959. Kagan, 1962).
Dit grote verschil, dat aanvankelijk tussen beide sexen bestaat begint na het 50ste levensjaar belangrijk minder te worden, zonder echter geheel te verdwijnen.
Men heeft de toegenomen kwetsbaarheid voor coronairziekten van vrouwen na de menopauze toegeschreven aan het geleidelijk ophouden van de ovariële functie, en de daarmee gepaard gaande verminderde oestrogeenproductie. Hoewel enigszins voor de hand liggend is deze redenering wel erg simplistisch.
Zo is het verschil in mortaliteit tussen de geslachten (M/F ratio) in verschillende landen niet even duidelijk. Was het in U.S.A. in 1950 5 : 1 in de leeftijdsgroep van 45-54 jaar, in Italië was deze ratio 2 : 1, terwijl het in Japan slechts weinig meer dan 1 bedroeg. Ook ontbreekt dit geslachtsverschil grotendeels bij de Amerikaanse negerbevolking. Bij de negerinnen is de sterfte aan coronairaandoeningen bijna even hoog als bij de negers, hetgeen door sommigen wordt toegeschreven aan

het veel voorkomen bij hen van hypertensie en overgewicht. Doch ook wanneer bij deze categorie de groep van mensen met hypertensie niet in de statistiek verwerkt wordt, dan blijken de sterftecijfers voor coronairaandoeningen bij de vrouwen dicht bij die van de mannen te liggen.
Bovendien heeft men opgemerkt, dat de gemiddelde leeftijd ten tijde van het eerste myocardinfarct bij negerinnen tien jaar vroeger ligt dan bij blanke vrouwen in de U.S.A. (56 jaar versus 66,5 jaar). Hier rijst de vraag: waarom oefenen oestrogenen bij negerinnen geen beschermende werking uit, indien zij verantwoordelijk gesteld worden voor de lagere mortaliteit bij blanke vrouwen?
De lagere mortaliteitscijfers van coronairaandoeningen bij vrouwen wordt door verschillende auteurs toegeschreven aan het „verlagend" effect van oestrogenen op de serumlipiden. Toch verandert toediening van oestrogeen aan postmenopauze-vrouwen met voor hen normale lipoproteïnewaarden deze niet tot waarden, die gelijken op die van vrouwen vóór de menopauze.
De grootste verandering door oestrogeentoediening is de verhoging van de serumlipiden, wat betreft α-en „very low density" (VLD) lipoproteïnen, waarbij voornamelijk een toename plaats vindt van het fosfolipoïdegehalte (Furman, 1969). De invloed van oestrogeentoediening op het cholesterolgehalte is wisselend, en afhankelijk van een toename, afname of gelijkblijven van het gehalte β-lipoproteïnen. Een daling van het cholesterolgehalte vindt plaats mits het β-lipoproteïnegehalte afneemt.
In de inleiding tot hoofdstuk 9 waarin de eigen resultaten vermeld worden, zal nader aandacht geschonken worden aan de invloed van de oestrogenen en androgenen op de bloedlipiden.
De veronderstelling, dat de lagere mortaliteit aan coronairaandoeningen mede te danken is aan oestrogenen, en dat vrouwen anatomisch duidelijk minder atherosclerose van de coronairvaten hebben is gebaseerd op een aantal obductiestudiën en op epidemiologisch-klinisch onderzoek (prospectieve studie).
a. Zo namen Wuest et al. (1953) bij 49 vrouwen, die een bilaterale ovariectomie hadden ondergaan, een ernstiger graad van atherosclerose waar in vergelijking met niet gecastreerde vrouwen van gelijke leeftijd. Een duidelijk verschil in graad van atherosclerose was waarneem-

baar indien de ovariectomie tenminste 5 jaar voor het overlijden verricht was.

b. Rivin en Dimitroff (1954) berichtten over hun onderzoek, dat handelde over protocollen van 91 vrouwen die een dubbelzijdige ovariectomie hadden ondergaan vóór hun 51e jaar (en dit tenminste 1 jaar overleefd hadden) en van 52 vrouwen die aan mammacarcinoom overleden waren. Deze laatsten werden — zonder bewijs — beschouwd als „hyperestrogenic". Zij vonden duidelijk meer atherosclerose van de coronairvaten bij de gecastreerde vrouwen dan door Ackermann et al. (1950) voor normale vrouwen werd opgegeven, op zichzelf reeds een zwakke basis voor vergelijking. Bovendien waren de groepen niet geheel vergelijkbaar, want in de eerste groep bevonden zich 12 vrouwen met hypertensie, terwijl dit in de tweede groep niet vermeld werd.
In hetzelfde onderzoek werden ook 153 mannen met prostaatcarcinoom betrokken, van wie er 53 met oestrogenen behandeld waren. Er bleek een geringere coronairsclerose te zijn bij de mannen, die met hoge dosering oestrogenen behandeld waren.

c. Oliver en Boyd (1959) vonden bij 36 vrouwen die 20 jaar of langer geleden een dubbelzijdige ovariectomie hadden ondergaan 8 maal een angina pectoris, terwijl ze dit symptoom slechts eenmaal vonden bij 31 vrouwen, die een éénzijdige ovariectomie ondergaan hadden. Ook werden er in de eerste groep meer electrocardiografische afwijkingen gevonden. Het gemiddelde serum cholesterolgehalte was 217 mg %, resp. 251 mg % met standaarddeviatie van 56 en 43 mg % ml bij vrouwen, die resp. een unilaterale en een bilaterale ovariectomie ondergaan hadden.
Op deze onderzoekingen met gelijkluidende conclusies wordt ernstige kritiek geleverd door R. H. Furman (1969). Hij vindt de aantallen in het onderzoek van Wuest te klein, terwijl hij bovendien als grootste bezwaar aanvoert, dat de obductieverslagen en ziektegeschiedenissen niet door de onderzoeker zelf opgesteld zijn, maar alleen herlezen zijn, zodat er meerdere onderzoekers waren met dientengevolge grotere kans op fouten en op verschillende interpretatie. Zijn grootste bezwaar tegen het onderzoek van Oliver en Boyd is dat het niet „blind" werd uitgevoerd, en dat louter op grond van de anamnese een vergelijking over de ernst van de coronairsclerose gemaakt werd.

d. Robinson et al. (1959) onderzochten 92 vrouwen, die vóór hun 45ste jaar chirurgisch gecastreerd waren, en bij wie de ingreep tenminste 4 jaar geleden verricht was. De controlegroep bestond uit 112 vrouwen, bij wie alleen de uterus was verwijderd. Na de gemiddelde „follow up" van 12 jaar bleken er in de groep van de gecastreerde vrouwen 16 gevallen met een coronairlijden aanwezig te zijn, terwijl er in de controlegroep 5 gevallen gevonden werden. Wanneer ook perifere vaataandoeningen werden genoteerd, bleek er nog een statistisch significant verschil aanwezig te zijn tussen de beide groepen.
Deze waarneming is daarom ook van belang daar de veronderstelde bescherming van oestrogenen over het algemeen geacht wordt voornamelijk voor de coronairvaten te gelden. (Katz en Stamler, 1953).
Vermeldenswaard is ook, dat er van alle vrouwen vaginale uitstrijken gemaakt werden, en dat 28% van de oudere gecastreerde vrouwen en 34% van de oudere niet gecastreerde vrouwen enigerlei oestrogene activiteit vertoonde in de uitstrijken.
Twee jaar later hebben dezelfde auteurs deze twee groepen vrouwen weer onderzocht; zij vermeldden, dat er enige nieuwe gevallen van coronairlijden in de „gecastreerde groep" waren bijgekomen en geen in de controlegroep. Hoeveel gevallen wordt merkwaardigerwijze niet vermeld. Hun conclusie was dat de ovaria een beschermende rol uitoefenen tegen het optreden van coronairlijden.
Gelijkluidende conclusies worden vermeld door Spitzen (1957) en Sznajderman en Oliver (1963).
Mogelijk zou de wat meer genuanceerde conclusie juister geweest zijn dat vroegtijdig en plotseling uitvallen van de ovaria — hetzij door röntgencastratie, hetzij tengevolge van een operatieve ingreep — een nadelige invloed op de coronairvaten heeft en atherosclerose bevordert. Uit de literatuur zijn meerdere waarnemingen bekend, dat fatale coronairaandoeningen 10 jaar na de castratie manifest beginnen te worden. Ook het Nederlandse onderzoek van Broeders (1967) geeft aanwijzingen in de richting, dat röntgencastratie de mortaliteit tengevolge van coronairlijden verhoogt.

Uit de eigen praxis heeft het ernstig vroegtijdig vaatlijden (trombosis van beide carotiden en coronairsclerose) bij een vrouw 8 jaar na extirpatie van uterus met adnexa op 47-jarige leeftijd diepe indruk gemaakt.

In tegenspraak met bovenstaande bevindingen is het onderzoek van Ritterband et al. (1962). Zij vonden bij 267 vrouwen na ovariectomie 8,2% atherosclerotische hartafwijkingen, tegen 8,1% bij een controlegroep van 385 vrouwen, die alleen een uterusextirpatie hadden ondergaan.
Deze studie gaf geen verschil tussen de groepen te zien en werd door Furman als zeer zorgvuldig beschouwd op grond van de goede vergelijkbaarheid van de groepen, en door uitsluiting van vrouwen met complicaties als diabetes, hypertensie en organische hartafwijkingen.
Omdat beide groepen duidelijk meer atherosclerotische hartziekten hadden dan verwacht mocht worden (op grond van de gegevens van het bevolkingsonderzoek te Framingham) werden 55 zusters van 36 vrouwen uit de gecastreerde groep en 77 zusters van 55 vrouwen uit de controlegroep onderzocht. In deze beide groepen werden bij slechts 3,9% van de vrouwen hartaandoeningen gevonden. De vraag rijst nu, of de groep vrouwen, die alleen een hysterectomie ondergaan hadden wel als een juiste controlegroep kan gelden.
Helaas zijn er geen vaginale uitstrijkpreparaten gemaakt, zodat er geen oordeel geveld kan worden over de cytologisch waarneembare oestrogene activiteit bij de controlegroep.
Ritterband et al. komen tot de veronderstelling, dat andere factoren dan de ovariële functie waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor het minder voorkomen van coronairaandoeningen bij vrouwen dan bij mannen.
Ondanks de resultaten van dit onderzoek is het aantal tegenovergestelde waarnemingen zo groot, dat men mag aannemen dat het vroegtijdig uitschakelen van de ovaria een ongunstige invloed heeft op de ontwikkeling van het coronairlijden. Maar het is de vraag of men de gevolgen van abnormale gebeurtenissen — zoals castratie nu eenmaal is — mag vergelijken met die tengevolge van het geleidelijk en langzaam verminderen van de ovariële functie. De vraag, of de leeftijd van de spontane menopauze een relatie vertoont met het optreden van atherosclerose zal bij de bespreking van de resultaten van ons eigen onderzoek nog aan de orde komen.

De vraag of oestrogeentoediening van waarde kon zijn bij de profylaxe van atherosclerose is onderzocht door Rivin en Dimitroff. Zij

keken obductieverslagen na van 153 mannen, die gestorven waren aan prostaatcarcinoom. Van hen waren er 53 met oestrogenen behandeld gedurende 3 maanden of langer. Degene die 75 mgr. diaethylstilbestrol gekregen hadden, hadden duidelijk minder coronairsclerose dan zij, die niet behandeld waren, of een lagere dosis gekregen hadden.
Er waren geen verschillen in de aorta en in de cerebrale vaten.
Een dergelijk onderzoek is ook verricht door Londen et al. (1961). De beoordeling van de ernst van de atherosclerose geschiedde „blind", d.w.z. zonder kennis van al of niet behandeling met oestrogenen. Op grond van deze bevindingen namen beide auteurs aan, dat oestrogeentoediening van belang is voor het afremmen van het atherosclerotische proces.
Dit alles — het minder voorkomen van coronairaandoeningen bij vrouwen, het duidelijk toenemen daarvan na de menopauze, of bij hen, die gecastreerd zijn, het verminderd voorkomen van coronairsclerosis bij mannen met prostaatcarcinoom, die behandeld werden met oestrogenen, en studies bij proefdieren, die de invloed ondergingen van oestrogeentoediening bij voedering van een cholesterol- en vetrijk dieet — leidde onvermijdelijk tot „clinical trials" om te bepalen of oestrogeentoediening ook van waarde was voor de profylaxe van atherosclerose en speciaal van coronairsclerose bij de mens.
In een drietal studies is deze vraagstelling aan de orde geweest, waarbij om begrijpelijke redenen meer de aandacht viel op het voorkómen van een recidief van een hartinfarct dan op primaire preventie.
a. Onder leiding van Stamler (1963) werden 275 mannen onder de 50 jaar gedurende een periode van 5 jaar geobserveerd. Ze hadden allen 2 of meer maanden geleden een myocardinfarct gehad. Door een aselecteringsprocedure werden er twee vergelijkbare groepen gevormd. Per dag werd 10 mg. Premarin (een geconjugeerd natuurlijk oestrogeen preparaat) toegediend aan de ene groep, terwijl de andere groep een placebo kreeg. In vergelijking met de niet behandelde groep was er een duidelijke reductie van de mortaliteit (24% bij de oestrogeen groep en 34% bij de placebo groep). De 5 jaarsoverleving was hoger bij de behandelde groep dan bij de controlegroep. Deze gunstige werking van de therapie ontstond pas, indien tenminste 3 maanden na het begin van het infarct met de behandeling begonnen

werd. Wanneer met de hoge begindosis van 10 mg. — aanvankelijk had men 1.25 mg. gebruikt — aanstonds begonnen werd, trad er een onverwacht aantal fatale hartcomplicaties op.

b. Oliver en Boyd gaven in 1961 verslag van hun onderzoek bij 100 mannen, die ze gedurende 5 jaar tussen 0,15 en 0,35 mg. aethinyloestradiol gegeven hadden. De „placebo"-groep was goed vergelijkbaar wat betreft leeftijd, gewicht, bloeddruk en cholesterolgehalte van het bloed. Zij vonden geen verschil tussen de beide groepen betreffende de frequentie van fataal recidief van het myocardinfarct. Wel daalde het cholesterolgehalte bij de behandelde groep.

c. Marmorston et al. (1962) hebben na een vervolg van 5 jaar mededeling gedaan over 431 mannen met een doorgemaakt hartinfarct, die ze in 4 groepen hadden verdeeld: 3 groepen die oestrogenen toegediend kregen, en een controlegroep, die slechts een placebo ontving. De groepen waren goed vergelijkbaar wat betreft de frequentie van hoge bloeddruk, suikerziekte en hypothyreoidie. Er waren geen dieetmaatregelen genomen en anticoagulantia werden niet gegeven. De gebruikte dosering van aethinyloestradiol was 0.05-0.15 mg/dag, van mytatrienadiol (Searle) 10-15 mg/dag en van Premarin 1.25-2.5 mg/dag. Alleen de groep die Premarin kreeg had een duidelijk lagere mortaliteit en dat terwijl het juist geen verandering gaf in de bloedlipiden, integenstelling tot de beide andere oestrogenen. Ook had Premarin in deze dosering geen of weinig feminiserend effect. Dit onderzoek suggereert dat de gunstige invloed niet gebaseerd zou zijn op het bekende effect van oestrogenen op de serumlipiden. Een bezwaar is dat de groepen betrekkelijk klein zijn (Premarin groep: 78), zodat kleine vergissingen een grote uitwerking hebben. Tevens kwamen er bij de eerste twee onderzoekingen onaangename bijwerkingen voor, zoals gynaecomastie en verminderde potentie. Bovendien werden er bij de met oestrogeen behandelde groepen duidelijk meer gevallen van thromboflebitis, longinfarct en andere vasculaire accidenten gezien.

Daar trombose pathogenetisch nauw samenhangt met het myocardinfarct is de vraag gesteld of er ook een duidelijk sexeverschil is met betrekking tot de factoren die invloed hebben op de thrombusvorming. Mogelijk kunnen verschillen in haematocrietwaarden, viscositeit van het bloed en bepaalde factoren van het stollingsmechanisme een van

de oorzaken zijn voor de mindere kwetsbaarheid van de vrouw voor ischaemische aandoeningen.
Maar bovendien mag niet vergeten worden dat andere karaktereigenschappen en gewoonten ongetwijfeld bijdragen tot deze grotere kwetsbaarheid van de mannen. Hun eetgewoonten zijn vaak duidelijk verschillend van die van vrouwen, die er meer voor over hebben om slank te blijven. Verder kunnen genoemd worden hun andere rookgewoonten en wellicht ook hun agressiviteit en competitiestrijd (Groen, 1965) terwijl de lichaamsbeweging van veel mannen vaak beduidend minder is dan van vrouwen.
Kortom, er zijn meer dan alleen hormonale verschillen tussen man en vrouw die relevant zijn voor de aetiologie van atherosclerose en coronairsclerose in het bijzonder.

Hoofdstuk 3 *De profylactische benadering door R. A. Wilson*

3.1. Inleiding

In de bloeitijd van het Romeinse keizerrijk was de te verwachten levensduur van een vrouw gemiddeld 23 jaar. Omstreeks 1920 kon de gemiddelde Nederlandse vrouw rekenen op een leven van 57 jaar, terwijl de verwachte levensduur voor de vrouw thans toegenomen is tot 76 jaar. Door deze geleidelijke veroudering van de bevolking voltrekt zich ook langzamerhand een verandering in het type patiënten, die medische hulp nodig hebben. Zo wordt en terecht steeds meer aandacht besteed aan de problemen van de ouder wordende vrouw. Het is in Amerika vooral Wilson geweest die zich het lot van de vrouwen in deze levensfase heeft aangetrokken. Hij meende de voornaamste oorzaak van hun klachten bij het ouder worden te moeten zoeken in de verminderde productie van oestrogenen.

Hoewel zijn publicaties naar onze begrippen meer weg hebben van een pleidooi dan van een wetenschappelijk gefundeerd onderzoek bij een homogene groep patiënten, behoort in het raam van dit proefschrift toch een hoofdstuk aan zijn theorieën en behandelingswijze gewijd te worden, omdat zijn opvattingen een zekere „school" hebben gemaakt, waaraan grote practische consequenties zijn verbonden.

Hoewel we het niet helemaal kunnen laten om enkele kritische kanttekeningen te maken, zullen we toch trachten hem alle recht te doen wedervaren, en zo objectief mogelijk zijn conclusies en bevindingen weergeven. In het laatste hoofdstuk komen we bij de besprekingen van de resultaten van het eigen onderzoek nader op zijn stellingen terug.

3.2. Hypothese

Wilson stelt, dat de vrouw na het uitvallen van de functie van de ovaria verder als een gecastreerde door het leven gaat. Het maakt volgens hem geen verschil of deze castratie tot stand wordt gebracht door

de geslachtsorganen operatief te verwijderen of dat zulke organen langzamerhand atrofiëren. Het effect is in beide gevallen hetzelfde. Nu de te verwachten levensduur van de vrouw na de menopauze steeds langer wordt, brengen veel vrouwen een even groot deel van hun leven door zonder als met functionerende ovaria. Zij verschillen hierin duidelijk van mannen, dat zij niet geleidelijk ouder worden, maar dat in het verouderingsproces een vrij abrupte „knik" bestaat.
De frequentie van de ovulatie neemt bij het ouder worden langzaam af. Binnen twee of drie jaar na de menopauze zijn microscopisch alle ova verdwenen. Er is geen reactie van het ovarium op de versterkte gonadotrope stimulus uit de hypophyse.
Het negatieve feedback mechanisme met verhoogde productie van gonadotrofinen blust tenslotte als het ware uit. De ovaria worden klein en hard. De gevolgen van oestrogeendeficiëntie zijn voor de algehele gezondheidstoestand van de vrouw en voor de mate van haar vrouwelijkheid van grote betekenis. In zijn boek „Feminine for ever" (1966) legt Wilson vooral ook op dit laatste bijzonder de nadruk. Zonder behandeling betekent de postmenopauze volgens hem bij 85% van de vrouwen het einde van de vrouwelijkheid. Vooral in de leken-pers en in de damesbladen wordt zijn zienswijze veel besproken en wordt er uitvoerig over behandeling met oestrogeen gediscussieerd.
Wilson schildert het beeld van de postmenopauze met artistiek talent; objectief beschreven is het beeld als volgt:
Tengevolge van het tekort aan oestrogenen gaat de vrouw lijden aan voortschrijdende atrofie van uitwendige en inwendige geslachtsorganen, aan slap worden van de mammae, aan vermindering van de elasticiteit van de huid („verminderde vrouwelijkheid"), aan osteoporose met als gevolg een kyfose en aan psychische veranderingen, die zich uiten in klachten over moeheid, prikkelbaarheid, onevenwichtigheid en neer-slachtigheid, tot soms echte depressieve toestanden toe. Doch hiernaast, en hierin stellen wij in verband met ons onderzoek het meeste belang, wordt oestrogene deficiëntie door Wilson (1963) geassocieerd met:

a. negatieve stikstofbalans;
b. hypercholesterolaemie met cerebrale en coronaire atherosclerose;

c. verhoogde bloeddruk;
d. invloed op de koolhydraatstofwisseling.

Het is — aldus Wilson — een kwestie van wanneer en in welke mate de vrouw na de menopauze slachtoffer wordt van dit oestrogeen tekort. Hij gelooft, dat de postmenopauze en de toestand waarin de vrouw zich daarna bevindt, een ziekte (disease) is, die zo verraderlijk vermengd is met het chronisch verouderingsproces, dat er een neiging bestaat haar over het hoofd te zien, waardoor de patiënt onnodig van adequate hulp verstoken blijft.

ad a. Negatieve stikstofbalans

Oestrogenen hebben evenals androgenen een anabole werking. Bovendien is het hormoon van belang voor de stikstof-, natrium- en waterretentie. Verlies van oestrogenen resulteert in een negatieve stikstofbalans met zijn multipele gevolgen. Alle spiercellen verliezen aan kracht, doordat de cellen niet meer in staat zijn een efficiënt gebruik van stikstof te maken. De cellen worden kleiner, en er is veel vervanging door bindweefsel, waardoor de spieren en ligamenten tevens stijver en stugger worden (Wilson, 1963). Of zoals Wilson het uitdrukt: „de karakteristieke onbevalligheid van oudere vrouwen is niet zozeer een gevolg van stijve gewrichten, maar wordt voornamelijk veroorzaakt door stikstofgebrek in spieren en bindweefsels."

ad b. Hypercholesterolaemie

Wilson draagt diverse argumenten aan, die in het vorige hoofdstuk reeds door ons werden besproken.

Ook de inverse beweging van de cholesterol en β-lipoproteïne spiegels, wanneer de oestrogeenconcentratie gedurende de menstruele cyclus stijgt, vormt voor hem een bewijs voor zijn theorie.

Maar vooral de onderzoekingen van Marmorston (1958, 1960) worden door hem aangegrepen als een bewijs voor het gunstig en beschermend effect van oestrogenen op de coronairvaten. Voor Wilson zijn al deze bevindingen voldoende reden voor de stelling, dat toediening van oestrogenen gedurende lange tijd atherosclerose voorkomt.

Doch hierbij moet worden opgemerkt, dat hij minder overtuigende

onderzoekingen niet noemt, laat staan onderzoekingen, die een controversieel geluid laten horen, zoals die van Oliver en Boyd (1961). Bovendien is op veel van zijn argumenten kritiek te leveren, zoals in het vorige hoofdstuk reeds is aangetoond (Furman, 1969).

ad c. Hypertensie

Wilson verwijst hieromtrent naar de onderzoekingen van Stamler (1961) die op grond van zijn experimentele onderzoekingen het vermoeden uitspreekt, dat er een samenhang bestaat tussen de ontwikkeling van hypertensie en het verminderen van de ovariële functie. Bij jonge mannen immers komt hypertensie meer voor dan bij jonge vrouwen, terwijl na het 40ste jaar het omgekeerde het geval is. Experimenteel veroorzaakte hypertensie, door corticosteroïden toe te dienen aan jonge hanen en hennen, werd gunstig beïnvloed door toediening van oestrogenen.

Davis et al. (1961) hebben een studie verricht over het langdurig gebruik van oestrogenen en hun invloed op atherosclerose en hypertensie. Zij vonden dat het aantal afwijkende electrocardiogrammen bij hormonaal behandelde vrouwen lager was dan bij onbehandelde. Dit gold even goed voor vrouwen met een natuurlijke als met een kunstmatige menopauze.

Ook was de bloeddruk lager bij behandelde vrouwen wanneer tien of meer jaren verlopen waren sinds de laatste menstruatie of de operatieve ingreep had plaats gevonden.

Beide auteurs kwamen tot de conclusie, dat langdurige behandeling van belang is voor het uitstel van atrofische veranderingen van de germinatieve organen, maar dat de belangrijkste rol van het gebruik echter moet zijn het tegenhouden van atherosclerose en zijn ernstige gevolgen.

3.3. Osteoporose

Deze aandoening bestaat volgens Wilson bij praktisch alle vrouwen die na het 50ste jaar een oestrogeendeficiëntie blijken te hebben. De klachten hieromtrent blijken het frequentst voor te komen in de vroege postmenopauze, twee of drie jaar na de laatste menstruatie, zoals ook uit het onderzoek van Jaszmann (1969) gebleken is.

Velen beschouwen osteoporose bij vrouwen, die de 50 jaren zijn gepasseerd, als een aandoening die zijn oorzaak vindt in de verminderde productie van oestrogenen. (Wallach en Henneman 1959). Osteoporose in de postmenopauze berust vermoedelijk op hypofunctie van de osteoblasten. De activiteit van de osteoblasten neemt af als de ovaria niet meer functioneren. Hoe meer oestrogenen, hoe meer activiteit van de osteoblasten. Dit is niet het geval met de osteoclasten. Zij staan niet onder invloed van oestrogenen. Bovendien hebben de oestrogenen een functie bij de resorptie van calcium en fosfor uit de darminhoud en op de processen die de calcificatie van de botmatrix regelen (Reifenstein, 1958).
De pathogenetische relatie tussen oestrogeendeficiëntie en osteoporose in de postmenopauze is door verschillende onderzoekers waarschijnlijk gemaakt. (Davis, 1966, Meema, 1965, Wallach en Henneman, 1959). Vrouwen met dit „dervingsverschijnsel" hebben oestrogenen nodig, en aangezien — nog steeds volgens Wilson — bijna alle vrouwen na de menopauze hieraan lijden, is generale preventie beter dan genezing van enkelen.
Uit andere onderzoekingen bleek overigens dat osteoporotische afwijkingen röntgenologisch slechts bij 20% van de vrouwen na de menopauze gevonden werden, terwijl het percentage van hen die voor osteoporose specifieke klachten hadden nog aanzienlijk kleiner was.

3.4. Behandeling

Voorop gesteld moet worden, dat Wilson zijn patiënten niet behandelt naar het klachtenpatroon dat ze vertonen, maar uitsluitend op grond van de uitslagen van het vaginaal uitstrijkpreparaat. Dus alleen bij cytologisch „oestrogeen tekort" volgt een behandeling. Dit tekort kan reeds op vrij jonge leeftijd optreden (35 jaar), maar kan ook pas op veel latere leeftijd manifest worden. Wilson beaamt, dat 10-15% van de vrouwen van 60 jaar cytologisch nog duidelijke oestrogene activiteit vertonen.
Voordat hij een substitutie therapie instelt, vindt een algemeen onderzoek plaats. Dit wordt vooral verricht om een niet vermoed carcinoom tijdig op te sporen. Om verhoogde kans op trombosevorming te signaleren, wordt een uitvoerige anamnese daaromtrent opgenomen. Tevens

vindt een onderzoek van bloed en urine plaats. Endocrinologisch onderzoek van de urine wordt niet verricht. Daarna wordt een vaginaal uitstrijkpreparaat gemaakt en gekleurd volgens Papanicolaou, waarbij gelet wordt op een mogelijk bestaand cervixcarcinoom, en waarbij tevens de epitheelcellen geklassificeerd en geteld worden. Op grond van dit colpocytogram wordt de „vrouwelijkheidsindex" bepaald. Deze index, — de verhouding tussen de superficiële cellen, de intermediaire en parabasale cellen — geeft Wilson een aanwijzing omtrent de hoeveelheid oestrogenen, die een patiënt nodig heeft. Hij streeft er met zijn therapie naar om het aantal superficiële cellen weer op 80-85% te brengen. (Daarbeneden is de vrouwelijkheid tanende, aldus Wilson). Bovendien streeft hij én door de tijdsduur van de behandeling én door de dosering van het oestrogeen preparaat zo nodig in combinatie met een progestativum de vrouwen cyclisch te laten menstrueren.

Daarna wordt er een therapie-keuze gemaakt; het therapeutisch arsenaal bestaat uit 3 preparaten.

1. geconjugeerde oestrogenen in tabletten van 1.25 mgr. (handelsnaam Premarin). Premarin wordt verkregen uit de urine van drachtige merries (*Pre*gnant *ma*re's u*rine*) 4-9 maanden na bevruchting. Premarin bevat de „natuurlijke" oestrogenen in geconjugeerde vorm: Premarin bevat als werkzame bestanddelen oestronsulfaat, oestradiolsulfaat, equilenine sulfaat, en equiline sulfaat en de hydro-verbindingen van beide laatstgenoemden. Equiline en equilenine zijn equine oestrogenen.
2. α-oestradiol-benzoaat in ampullen van 1.50 mg. voor intramusculaire injecties.
3. medroxyprogesteron-acetaat in tabletten van 5 mg. (Handelsnaam Provera)

Medroxyprogesteron-acetaat is een synthetisch sterk werkzaam progestageen. Het is een derivaat van 17 α-hydroxyprogesteron, dat ook in het lichaam (bijnier) voorkomt.

Als resultaat van de ervaring bij de behandeling van meer dan 2000 vrouwen, die onvoldoende oestrogene werking vertoonden, heeft hij 4 verschillende behandelingswijzen toegepast.

Methode A: Voor de jongere vrouwen, bij wie nog een normale menstruele cyclus aanwezig is. Deze vrouwen worden be-

handeld met 1.25 mg. geconjugeerd oestrogeen per dag gedurende de eerste 14 dagen van de cyclus.

Methode B: Voor de vrouwen met irregulaire bloedingen. Haar geeft hij 1.25 mg. geconjugeerd oestrogeen per dag van de 5de t/m 25ste dag van de cyclus. Bovendien krijgen zij 5 mg. medroxyprogesteronacetaat van de 14e t/m 25ste dag.

Methode C: Deze behandelingswijze gebruikt hij voor vrouwen, die 1 jaar of langer geen menstruatie meer gehad hebben. Zij krijgen 1.25 mg. geconjugeerd oestrogeen gedurende 42 dagen en bovendien van de 31e dag af 10 mg. medroxyprogesteron. Na het beëindigen van de kuur kan de bloeding 2 of 3 dagen later verwacht worden. Op de 5e dag na het begin van de bloeding wordt weer opnieuw begonnen.

Methode D: Deze methode is een modificatie van C en geldt voor oudere postmenopauzevrouwen, die afwijkingen hebben, zoals atherosclerose met een hoog cholesterolgehalte en een hoge β-lipoproteïnespiegel van het bloed.
De dagelijkse dosis bedraagt hier 2 × 1.25 mg. geconjugeerd oestrogeen gedurende 42 dagen en wekelijks een injectie α-oestradiolbenzoaat.
Deze behandeling wordt slechts gedurende 2 perioden toegepast, dan wordt overgegaan op het schema volgens methode C.

In de postmenopauze gaat Wilson geleidelijk de cyclus regelen door de duur van de periode waarin oestrogenen worden toegediend te verlengen. De vrouw heeft dan zes tot zeven menstruaties per jaar. Aan de duur van de behandeling wordt geen enkele beperking opgelegd. Bij tussentijdse bloedingen raadt hij verdubbeling van de dosis oestrogenen of progestatieve stof aan al naar gelang dit optreedt in de proliferatieve of in de secretoire fase. Nadrukkelijk vermeldt Wilson, dat iedere 6 maanden tijdens de behandeling opnieuw een cytologisch onderzoek moet plaats vinden om te beoordelen of de therapie adequaat is aangeslagen. Zo niet, dan verhoogt hij de dosis van het preparaat.

In zijn publicatie (1963) geeft hij verantwoording over deze behandeling bij 304 vrouwen. Van hen had 67% oestrogene activiteit in het vaginaal uitstrijkpreparaat na de eerste kuur. De resultaten waren byzonder gunstig, slechts één vrouw reageerde niet met een menstruele bloeding ondanks juiste instelling. Een chirurgische ingreep was 6 × nodig bij de vrouwen, die volgens methode A en B behandeld waren, en niet bij de vrouwen van methode C en D. Kwaadaardige nieuwvorming van de genitalia of mammae werd niet waargenomen gedurende de behandeling van gemiddeld 7.8 jaar.

3.5. Gevaren

„Kan het kwaad?" (Hart, 1968). Deze vraag, of men door toediening van oestrogene stoffen het risico loopt een carcinoom, en in het bijzonder van mammae en genitalia te verwekken, heeft ook Wilson niet onbeantwoord gelaten. Hij beweert dat oestrogeen juist een preventieve werking op maligne nieuwvorming in mammae en genitalia heeft. Bij zijn bovengenoemd onderzoek, waarbij 304 vrouwen betrokken waren, bleek geen enkel geval van borst- en baarmoederkanker voor te komen, terwijl er zich volgens hem 18 gevallen hadden moeten voordoen. Hij zegt verder dat vrouwen die hun gehele leven over voldoende oestrogenen beschikken, verheugend „kankervrij" plegen te blijven.
In zijn artikel „the Estrogen Cancer Myth" gaat hij nader op deze preventie in. Zo zou een van de oorzaken(?) van cervix carcinoom, een atrofische cervicitis, onder oestrogeenbehandeling volledig kunnen genezen. Evenzo kan oestrogeenmedicatie atrofie van het endometrium doen verdwijnen, terwijl een kunstmatige menstruatie atypische cellen van het endometrium doet afvloeien. Tijdens de zwangerschap en lactatieperiode komt kanker, aldus Wilson, bijna niet voor en het is de vraag of die gevallen, die vermeld worden, niet voor de zwangerschap reeds bestonden. Ook wijst hij erop, dat kanker frequenter voorkomt bij het ouder worden, terwijl juist in die periode ook de oestrogeen productie afneemt. Vooral op de conclusies uit zijn eigen onderzoek is kritiek geleverd (de Waard, 1966), daar hij bij de berekening van de te verwachten carcinoomgevallen uitging van mortaliteitscijfers, die voor alle kankerlocalisaties golden, en niet alleen voor die van borst en genitalia.

Het aanwezig zijn van myomen vormt voor Wilson geen contra-indicatie voor de hormonale behandeling. Wel geeft hij toe dat deze in grootte toenemen tengevolge van de oestrogene stimulatie. Of en wanneer ze eventueel verwijderd moeten worden, hangt af van het eventueel optreden van onverwachte bloedingen (submuceus myoom). Tegen een bloeding — menstruatie — volgens-plan heeft hij geen enkel bezwaar, maar een niet verwachte bloeding blijft ook voor hem een bron van zorg en vereist dus nader onderzoek.
Op een ander — recentelijk bekend — gevaar, nl. dat van verhoogde kans op trombo-embolische processen wordt door hem in het geheel niet gewezen. Hij beveelt eerder aan om operatieve behandelingen wegens incontinentia urinae, prolapsus uteri en andere gynaecologische ingrepen uit te stellen totdat gedurende enkele maanden behandeling met oestrogenen heeft plaats gevonden. Daardoor wordt locale infectie verminderd en vindt er een snellere wondgenezing plaats.
De gevaren van verhoogde kans op trombosevorming worden in het geheel niet genoemd. Ook Davis (1964) noemt in zijn artikel: „Long-term estrogen substitution after the menopause" deze complicaties nog niet. Nu moet toegegeven worden dat er in het begin van de zestiger jaren, toen het massaal gebruik van orale contraceptiva nog nauwelijks begonnen was, nog weinig publicaties waren, die op een mogelijk verband tussen het geven van deze middelen en het vóórkomen van trombose wezen. Het is pas in de tweede helft van deze periode dat hierover vele publicaties loskwamen, die eigenlijk uitsluitend betrekking hadden op vrouwen in de levensperiode waarin ze ook zelf oestrogenen produceren. (Tausk, 1969; Sartwell, 1969; Inman en Vessey, 1970). Toentertijd hebben Oliver en Boyd (1961) op deze mogelijke gevolgen wel reeds gewezen o.a. bij hun onderzoek over de behandeling met oestrogeen van patiënten met een doorgemaakt hartinfarct. Zij vonden bij behandeling 14 gevallen van niet coronaire vasculaire complicaties, zoals tromboflebitis en longinfarct, tegen 5 van zulke gevolgen bij de niet behandelde controlegroep.

4.1. Inleiding

Na lezing en bestudering van de beschouwing van Wilson kreeg ik behoefte deze theorie te staven dan wel te weerleggen. Daartoe was nader vergelijkend onderzoek nodig. Daar wij in het kader van een landelijk onderzoek over postmenopauze-oestrus en endometrium- en mammacarcinoom (zie blz. 21) in eigen huisartspraktijk alle vrouwen van 55-75 jaar gescreend hadden op natuurlijke oestrogene activiteit na de menopauze, leende de groep vrouwen, die oestrogene activiteit vertoonde of vertoond had, zich bijzonder voor dit onderzoek. Maar voordat aan dit vergelijkend cardiovasculaire onderzoek begonnen kon worden, moest eerst de hypothese, dat het verschijnsel van de postmenopauze-oestrus tot continuïteit neigt een vastere basis hebben. Daarom werd begonnen met het cytologisch onderzoek. Gedurende 8 weken werd elke week een urinesediment [1]) gemaakt van 40 vrouwen. De samenstelling van de groep wordt nog nader besproken (blz. 24).

Direkt in aansluiting op dit cytologisch onderzoek is een endocrinologisch chemisch onderzoek verricht van de 24-uurs urine van bijna al deze 40 vrouwen. Dit onderzoek is gedaan om cytologische en endocrinologische uitkomsten te vergelijken, waardoor de resultaten aan bewijskracht zouden kunnen winnen.

Vervolgens werd een nader cardiovasculair onderzoek uitgevoerd. Dit onderzoek bestond uit:

a. anamnese en familie-anamnese;
b. algemeen lichamelijk onderzoek en additionele anthropometrische gegevens. (nl. meting van enkele huidplooien en bi-acromiale/bi-iliacale distanties);

[1]) De cytologische beelden van het urinesediment vertonen grote gelijkenis met de vaginale uitstrijken en de cytologische veranderingen berusten op dezelfde epitheel reactie.

c. electrocardiografisch onderzoek;
d. röntgenologisch onderzoek van het hart;
e. bepaling van de bloedlipiden;
f. onderzoek van de fundus oculi.

4.2. Voorgeschiedenis

In de winter 1964-1965 werd in Kampen en omstreken een werkgroep gevormd, bestaande uit zes huisartsen, die met steun van het Ned. Huisartsen Instituut een proefonderzoek zouden uitvoeren. Door het Instituut was nl. een plan ontworpen voor een prospectief onderzoek over het risico van carcinoom bij de vrouw na de menopauze. Vooral het vóórkomen van oestrogene activiteit na de menopauze verdiende veel belangstelling, daar verscheidene onderzoekers van mening zijn, dat oestrogene stoffen betrokken zijn bij de aetiologie van het mamma- en endometrium carcinoom.

> Deze postmenopauze-oestrus (vermoedelijk continu aanwezig en waarschijnlijk van adrenale oorsprong) zou enerzijds verband houden met adipositas, hypertensie en diabetes en anderzijds met mamma- en endometrium carcinoom. (Baanders, de Waard en medewerkers, 1963, 1964).

Gezamenlijk werd de inhoud van het onderzoekformulier (formulier A) en van de oproepbrief aan alle daarvoor in aanmerking komende vrouwen opgesteld.
In deze brief werd het onderzoek naar vetzucht, hoge bloeddruk en suikerziekte centraal gesteld, terwijl de term carcinoom uiteraard niet werd gebruikt. Tevens werden de te volgen onderzoekmethoden samen besproken en werd geoefend in het maken van urinesedimenten, opdat deze geschikt zouden zijn voor endocrien-cytologische beoordeling.
Nadat in november 1964 de methodiek van oproepen en „screenen" door twee huisartsen beproefd was, werd in januari 1965 de gehele groep ingeschakeld.
De proef te Kampen verliep zeer bevredigend, zoals blijkt uit de opkomst door 92% van de opgeroepenen. (Muller en de Waard, 1966). Met de opgedane ervaring kon de eerste fase van dit project — dat de naam „Kamperfoelie" heeft gekregen — in de jaren 1965 tot 1968 op landelijke schaal worden uitgevoerd.

In totaal werkten ruim 50 huisartsen aan het prospectieve onderzoek mee.

4.3. De werkwijze bij de „Kamperfoelie"-screening

Alle vrouwen uit de praktijk tussen 55 en 75 jaar werden op een afgesproken tijdstip opgeroepen voor een eenvoudig onderzoek. Ze namen ochtendurine mee voor het maken van een sediment en avondurine voor het onderzoek op glucose.

Het onderzoek bestond uit drie gedeelten:

I. vastleggen van enkele algemene gegevens.
II. anamnestische gedeelte.
III. onderzoek, bestaande uit:
    1. meting van lichaamsgewicht en lengte;
    2. meting van de bloeddruk;
    3. screening op glucosurie (clinistix);
    4. cytologisch onderzoek van het urinesediment op oestrogene activiteit. De verse preparaten werden gefixeerd in 96% aethylalkohol en verzonden naar het N.H.I. voor kleuring (volgens Shorr) en beoordeling (de Waard).

Na afloop van de screening werden de gegevens (formulier A) op ponskaarten overgebracht en een alfabetische lijst van de patiënten (met daarop vermeld: codenummer, naam, woonplaats, geb. datum, burgerlijke staat, kindertal en cytologische score) werd aan de huisartsen verstrekt, waarmee een vanuit Utrecht geleide follow-up mogelijk werd gemaakt.

Een à tweemaal per jaar worden alle mutaties (wegens overlijden, verhuizing, verandering arts) aan het Nederlands Huisartsen Instituut gerapporteerd, (formulier B) en centraal geregistreerd.

Nieuw gediagnosticeerde neoplasmata worden periodiek gemeld (formulier C.). Zie voor formulieren A, B en C blz. 124-126.

4.4. De onderzochte groep

De eigen bijdrage aan het „Kamperfoelie-project" leverde het grondmateriaal voor de in dit proefschrift beschreven studie.

Het plaatselijk ziekenfonds AZIJ verschafte een lijst van alle inge-

schrevenen in de praktijk in de leeftijdsgroep van 55-75 jaar, terwijl de niet verzekerden uit het eigen kaartsysteem en uit de financiële administratie teruggevonden konden worden.
De praktijk heeft een zielenbestand van ongeveer 4.000 en wel 2500 ziekenfondsverzekerden (2519 op peildatum) en 1500 niet-verzekerden ($\pm$ 1540 op 1 jan. '65). Dit laatste cijfer is uiteraard niet zo betrouwbaar als het eerste, doch het werkelijke aantal zal niet veel hoger of lager zijn dan het vermelde.
Er werden in totaal 324 vrouwen opgeroepen, waarvan er 306 aan de oproep gehoor gaven (94,5%).

Tabel 1. Medewerking patiënten

	Aantal	%
Opgeroepen uit eigen praktijk	324	100
Opgekomen	306	94.5
Niet opgekomen	18	5.5

N.B. De helft van de niet opgekomen vrouwen had godsdienstige bezwaren.

Kampen leent zich, evenals Zutphen bij een ander project, (van Buchem et al.) uitstekend voor longitudinaal onderzoek wegens de geringe migratie van de bevolking.
Dit geldt uiteraard ook voor de eigen praktijk, alleen met deze restrictie, dat het welvaartspeil van de eigen praktijkbevolking tegen de landelijke achtergrond bezien aan de hoge kant ligt. Er bevinden zich in de praktijk verhoudingsgewijs weinig ongeschoolden en laag gesalarieerden.
In het voorjaar 1967 zijn de vrouwen die bij het cytologisch onderzoek in 1965 oestrogene werking vertoonden weer op dit verschijnsel gescreend. Bij een evengrote steekproef uit de overige postmenopauzevrouwen is het endocrien-cytologisch onderzoek eveneens herhaald. In het najaar 1967, toen het plan rijpte om een onderzoek in te stellen naar het verband tussen cardiovasculaire afwijkingen en oestrogene activiteit bij postmenopauzevrouwen, is de gehele groep opnieuw gescreend op het verschijnsel van de oestrogene werking.

Resumé

I. 1965. Postmenopauzevrouwen zijn cytologisch gescreend op oestrogene werking, gewicht, lengte, bloeddruk. (deelnemer „Kamperfoelie" project).

II. Voorjaar 1967. Herhaling van de cytologische screening van die vrouwen, die in 1965 oestrogene werking vertoonden en een evengrote steekproef uit de overige vrouwen.

III. Najaar 1967. Opnieuw screening van de gehele postmenopauzegroep op het verschijnsel van oestrogene werking.

De volgende te onderzoeken groepen werden nu gevormd:

„Oestrogroep I": Bevat allen, die tenminste éénmaal in 1967 (hetzij voorjaar, hetzij december 1967, al dan niet gecombineerd met oestrogene activiteit in het preparaat van 1965) oestrogene werking vertoonden.

„Oestrogroep II": Bestaat uit hen, die wel in 1965, maar niet in 1967 oestrogene werking lieten zien.

Oestrogroep I telde 21 personen, Oestrogroep II 19 personen (tesamen 40 personen).

Een evengrote controlegroep werd gevormd, bestaande uit:

Controlegroep A: Deze groep werd aselect gekozen door middel van een random-tabel, uit die groep van postmenopauzevrouwen, die nimmer oestrogene werking vertoond hadden.

Controlegroep B: Deze groep werd zodanig gekozen, (group matching) dat de oestrogroep (I + II) en de controlegroep (A en B tesamen) zoveel mogelijk gelijk waren wat betreft leeftijd, overgewicht en hypertensie (en de combinatie van laatstgenoemde twee).
Controlegroep A en B worden in het vervolg bij elkaar gevoegd tot de controlegroep en ook als zodanig aangeduid.

Ons materiaal voor het onderzoek bestond derhalve uit:
Oestrogroep I: 21 (20)
Oestrogroep II: 19

Controlegroep A: (aselect) 32
Controlegroep B: 8 } controlegroep

N.B. Oestrogroep I bevatte oorspronkelijk 21 personen, maar wegens frequente afwezigheid van een der vrouwen is dit aantal teruggebracht tot 20.

4.5. „Group matching"

Daar de gecombineerde „oestrogroep" 8 vrouwen bevat met hypertensie (gedefinieerd als de diastolische druk meer dan 100 mg Hg bedraagt) en 24 vrouwen met duidelijk overgewicht (〉 10 kg volgens regel van Broca [1]) en de controlegroep A slechts 3 met hypertensie en 17 met overgewicht, werd een zodanige controlegroep B samengesteld, dat de totale controlegroep (A en B) gelijk was aan de oestrogroepen ten aanzien van de karakteristieken hypertensie en overgewicht.

Tabel 2.

	Oestrogroep (I + II)	Controlegroep A	Controlegroep B
Hypertensie diastol. druk 〉 100 mm Hg	8	3	+ 5
Overgewicht 〉 10 kg	24	17	+ 7

Dit leverde een groep van 12 personen op, doch doordat enkele aan beide voorwaarden moesten voldoen (4 personen), behoefde groep B uiteindelijk niet groter dan 8 te zijn.
Zoals uit tabel 3 blijkt, bestond er in de leeftijdsgroep van 60-65 jaar toevallig een tamelijk groot verschil in aantallen personen tussen de oestro- resp. controlegroepen. Door van deze groep 6 af te voeren, en dergelijke aanpassende stappen ook bij de andere leeftijdsgroepen uit te voeren, zijn de groepen veel beter vergelijkbaar geworden, wat betreft de variabelen overgewicht, hypertensie en leeftijd, die anders

[1]) Regel van Broca: normaal gewicht in kg is gelijk aan lengte in cm minus 100.

storend zouden kunnen werken bij evaluatie van het effect van oestrogenen.

Tabel 3.

Leeftijd	Oestrogroepen I + II	Oestrogroepen I	Oestrogroepen II	Controlegroep aselect	Controlegroep +	Controlegroep —	Controlegroep A + B
55-60	10 (+ 1)	7 (+ 1)	3	9	3	— 2	10
60-65	9	7	2	16	2	— 6	12
65-70	12	6	6	11	—	—	11
70-75	8	—	8	4	3	—	7
Totaal	39 (40)	20 (21)	19	40	+ 8	— 8	40 (32 + 8)

Deze matching had uiteraard plaats voordat het eigen onderzoek begon. De gegevens omtrent bloeddruk, overgewicht en lengte waren reeds bekend uit het onderzoek van 1965.

N.B. Ten aanzien van diabetes was er nauwelijks verschil tussen de groepen (oestrogroepen en controlegroep bevatten resp. een en twee vrouwen met deze ziekte).

A. LONGITUDINAAL CYTOLOGISCH ONDERZOEK

5.1. Inleiding

Oestrogenen oefenen op het epitheel van de vagina een specifieke werking uit, die door Allen en Doisy in 1923 bij ratten en muizen werd beschreven en door Papanicolaou voor het eerst bij de mens werd bestudeerd. Om deze veranderingen te vervolgen is een eenvoudig uitstrijkpreparaat voldoende. Daarin kunnen de epitheelcellen na fixatie en kleuring beoordeeld worden.

Verschillende studies hebben duidelijk aangetoond, dat het epitheel van de urethra en van het trigonum vesicae op vrijwel dezelfde wijze op oestrogenen reageert als dat van de vagina. Del Castello, Argonz en Galli Mainini (1948) waren de eersten die aangetoond hebben, dat de cytologische uitslagen van vaginale uitstrijken en urinesedimenten bij dezelfde patiënten gelijk waren. O'Morchoe en O'Morchoe (1967) hebben urinesedimenten en vaginaaluitstrijken dagelijks bij 5 vrouwen gedurende 12 cycli vergeleken, waarbij de uitkomsten van de urinesedimenten parallel liepen met die verkregen uit vaginaaluitstrijken. Ook Papanicolaou (1948) meende al dat cytologische veranderingen even duidelijk in het urinesediment aantoonbaar waren als in vaginaaluitstrijken. Door deze gelijkluidende uitslagen leent het onderzoek van het urinesediment zich bij uitstek voor onderzoek bij grote groepen van de bevolking. Immers, deze methode heeft voor de te onderzoeken vrouwen practisch geen bezwaren.

> Schrijver dezes heeft aanvankelijk een poging gedaan om naast het urinesediment ook een vaginaaluitstrijkje te maken, maar moest daar al spoedig van afzien, wegens bezwaren van de kant van de patiënten.

Om nader inzicht te krijgen in het vraagstuk van het eventuele continue karakter van het verschijnsel der postmenopauze-oestrus werd een longitudinaal cytologisch onderzoek bij 40 vrouwen uitgevoerd.

5.2. Methodiek

Bij het cytologisch serie-onderzoek waren 20 vrouwen betrokken uit oestrogroep I.

Uit de oestrogroep II werden er van 10 vrouwen cytologische preparaten gemaakt, terwijl 10 vrouwen van de controlegroep aan het longitudinale cytologische onderzoek deelnamen.

Gedurende 8 weken werden iedere morgen de verse urines gebracht van 8 dames. De daartoe benodigde flessen werden meegegeven. Liefst voor 12 uur 's morgens, maar uiterlijk voor 2 uur 's middags, werden de urinesedimenten gemaakt volgens het volgende voorschrift:

1. Neem per patiënt twee voorwerpglaasjes;
2. Schrijf met gewoon potlood op de matrand codenummer van patiënt en datum;
3. Giet de urine in porties door het op de trechter gevouwen-liggende papierfilter. Filtreer zo mogelijk tenminste 100 cc urine. Verzuim niet het filter met zijn sediment voortdurend nat te houden;
4. Spreid het filterpapier uit op een effen ondergrond en krab met de gladde kant van de glaasjes in twee of meer streken een deel van het sediment af.
5. Wrijf het sediment kort en voorzichtig plat tussen beide glaasjes. Zet ze met de celvrije ruggen tegen elkaar en plaats ze *dadelijk* rechtop in de fixeervloeistof (96% alkohol);
6. Na 1 uur worden de glaasjes uit de fixeer gehaald en aan de lucht te drogen gelegd.

Op deze wijze werden van 40 vrouwen preparaten verkregen. Daarna werden de gefixeerde preparaten gekleurd volgens Shorr.

Kleurbakje	1	Shorrs' kleurstof (1 gr. opgelost in 70 ml 50% aethylalkohol).	Elke stap 2 minuten.
„	2	alkohol 70%.	
„	3	alkohol 96%.	
„	4	nog eens alkohol 96%.	
„	5	alkohol/xylol.	
„	6	xylol.	

Vervolgens werden de gekleurde preparaten onder het microscoop be-

keken en geklassificeerd volgens de volgende indeling, gebaseerd op de relatieve frequentie van diverse typen epitheelcellen.

Klasse 1: geen epitheelcellen.

Klasse 2: voornamelijk ronde epitheelcellen en enkele polygonale cellen (1-5 per gezichtsveld).

Klasse 3: rijkelijk epitheelcellen, maar weinig of geen pycnose van de kern.

Klasse 4: rijkelijk epitheelcellen met meer dan 15% karyopycnose.

Preparaten van klasse 4 werden opgevat als duidelijke tekenen van oestrogene activiteit.

De preparaten zijn niet patiënt voor patiënt beoordeeld maar in geheel willekeurige volgorde, om de beoordeling zo objectief mogelijk te houden.

5.3. Resultaten

De gesommeerde uitkomsten van de cytologische beoordeling van de gedurende 8 weken gemaakte preparaten worden in fig. A weergegeven. Het serie-scoregetal van de 8 preparaten kan per patiënt $8 \times 4 = 32$ bedragen. Statistische analyse vond plaats. (De Waard et al., 1971). Hieruit blijkt, dat er van cyclische veranderingen geen sprake is. Uit nevenstaande figuur blijkt tevens, dat de vrouwen met een hoog scoregetal bijna uitsluitend in oestrogroep I voorkomen, minder in oestrogroep II en in het geheel niet in de controlegroep. Wel blijkt, dat er toch ook in de oestrogroep I vrouwen zijn, die nu nauwelijks tekenen van oestrogene activiteit vertonen, terwijl ze dit bij de vorige screening wel deden.

Op grond van de serie-scores werd een indeling gemaakt in drie groepen vrouwen, en wel een groep met:

a. een — min of meer — continue postmenopauze-oestrus, (scoregetal: 24 of meer);
b. een incidentele postmenopauze-oestrus, (scoregetal $> 16 < 24$);
c. geen postmenopauze-oestrus, (scoregetal < 16).

Dan blijkt dat 15 van de 40 vrouwen een continue postmenopauzeoestrus hebben gedurende een tijdsbestek van 8 weken zonder cyclische veranderingen. Op de 274 vrouwen, die aan de 2de screening deelgenomen hebben, is dit 5,4%.

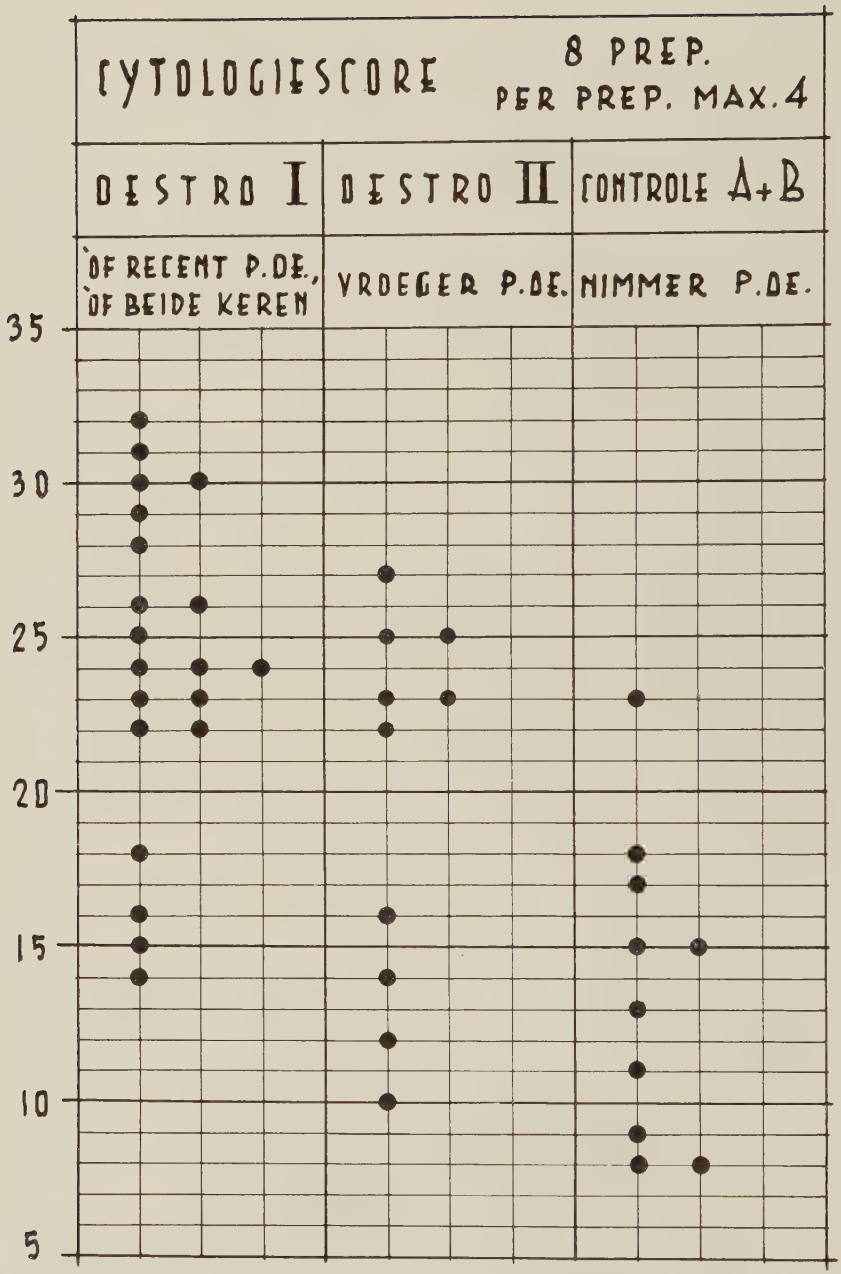
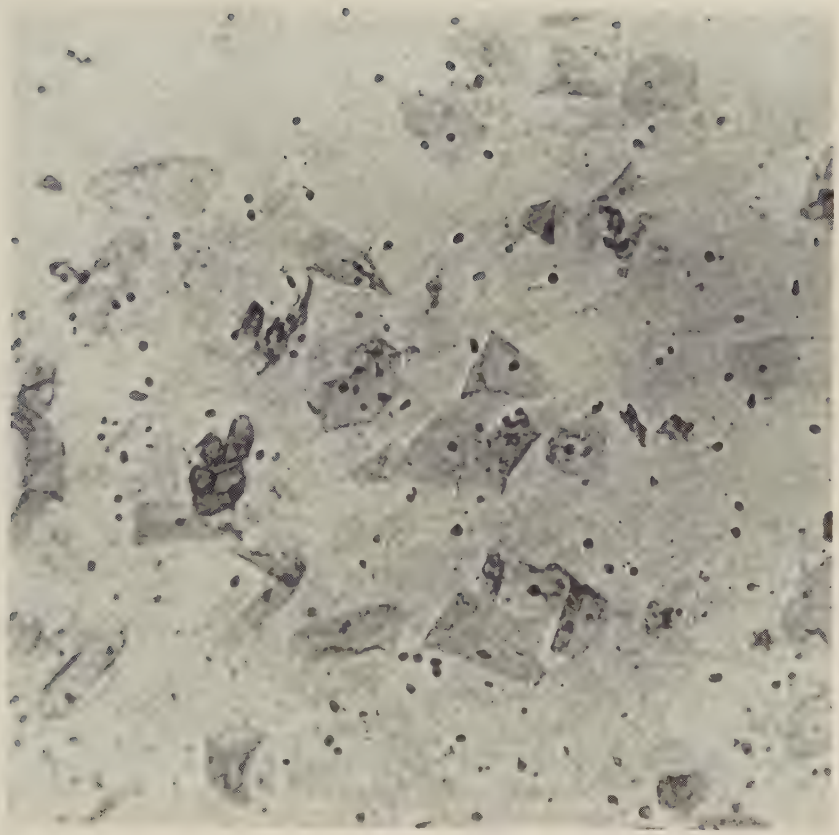
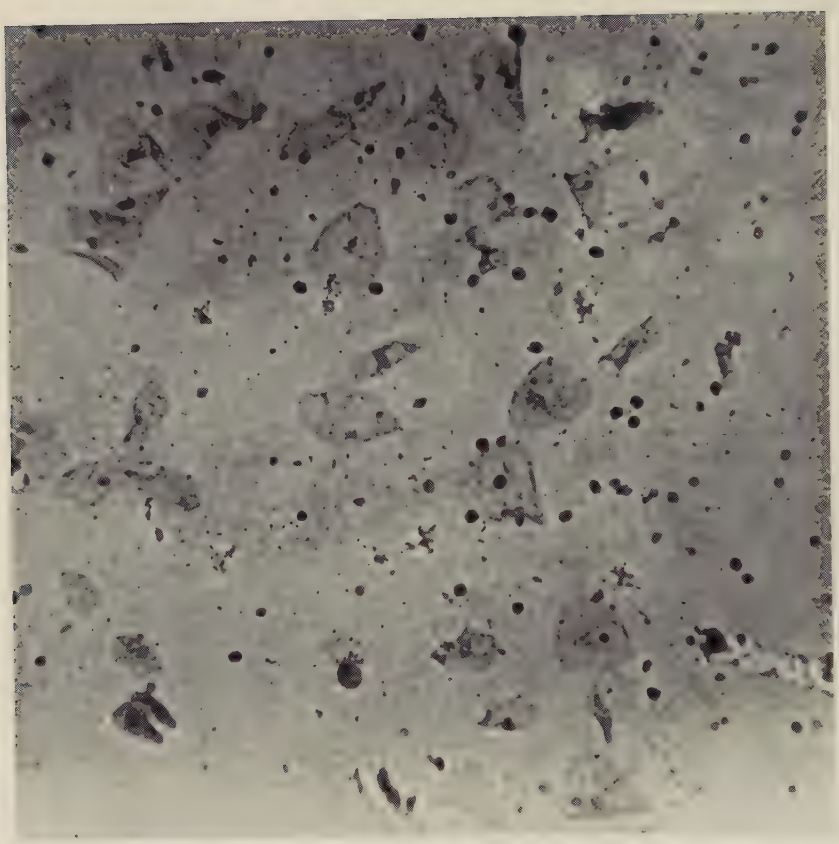


Fig. A. *Cytologische uitkomsten van urinesedimenten van 40 vrouwen, van wie elke week gedurende 8 weken een preparaat gemaakt is.*



Afb. 1. *Cytologisch preparaat van het urinesediment van patiënte met codenummer 269 op 8-3-1968. Celrijk urinesediment met pycnose (klasse 4).*
Patiënte is geboren in 1909. Haar moeder overleed op 69 jarige leeftijd aan een mogelijk hartlijden. Ze gebruikt zoutarm dieet. Menopauze leeftijd op 53 jaar. Ze had duidelijk neuro-vegetatieve klachten gedurende de overgangsjaren. Van het algemeen lichamelijk onderzoek is vermeldenswaard, dat er een duidelijke 2de aortatoon gevonden werd. Tensie 170/90. Verder waren er resten van een nu rustig chronisch theuma.
Het totaal cytologisch scoregetal bedroeg 32 (8 × 4).
E.C.G.: links hypertrophie en sinus tachycardie (〉 100 min).
Röntgenfoto van het hart gaf gemeten een matig vergroot cor te zien.
Bloedlipiden: cholesterol: 200 mg %
triglyceriden: 1.8 gr/liter = 180 mg %
α/β-lipoproteïnen: 37/63.
prae-β-lipoproteïnen: normale band.
Onderzoek fundus oculi: H_2—A_0.



Afb. 2. *Cytologisch preparaat van het urinesediment van dezelfde vrouw op 23-3-1968. Eveneens klassificatie 4.*

Op grond van één maal herhaalde cytologische screening kan men al een redelijke voorspelling doen over de op korte termijn te verwachten cytologische beelden. (de Waard, et al. 1972). In fig. B wordt dit grafisch duidelijk weergegeven. Het blijkt dat bij een tijdsinterval van 1 week er een kans bestaat van 55,5% op herhaling van een preparaat met oestrogene activiteit, terwijl dit slechts 2,5% bedraagt wanneer het voorafgaande preparaat geen oestrogene activiteit heeft vertoond. Ook bij een interval van 2 en meer weken zien we dergelijke percentages (bij de gekozen proefopstelling).

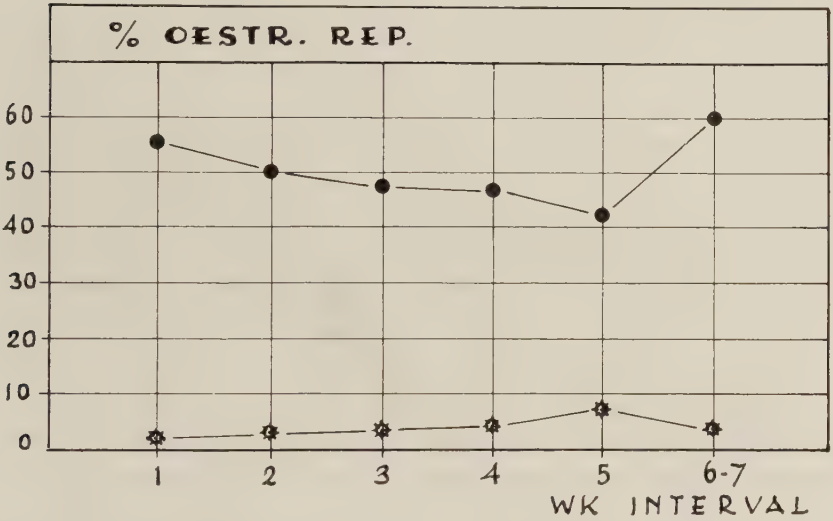


Fig. B. *Grafische weergave van de kans op een urinesediment met oestrogene activiteit bij herhaling (= repetitie) van het onderzoek als een voorgaand cytologisch onderzoek wel, resp. geen oestrogene activiteit heeft aangetoond; de kans is onderscheiden naar de lengte van het interval tussen twee cytologische preparaten.*
Stip: in eerste preparaat van een paar wel oestrogene activiteit.
Ster: in eerste preparaat geen oestrogene activiteit.

Als er een tendens tot een cyclisch verloop van postmenopauze-oestrus zou bestaan, zou men dit in de grafische voorstelling moeten kunnen ontdekken. Dit is echter niet het geval.

Over de vraag, in welke mate de bij de dubbele screening gevonden resultaten voorspellingen toelaten op langere termijn, (enige maanden interval) kan de combinatie van cytologisch en biochemisch onderzoek enig licht werpen (zie 44).

5.4. Bestaat er een digitalis effect?

Bij de beoordeling van de cytologische preparaten dienden uiteraard exogene oorzaken van oestrogene beelden te worden uitgesloten. T.a.v. oestrogenen zelf was dit eenvoudig. Een tweede vraag betrof de kwestie of digitalis ook een oestrogeen effect had.

Charles et al. (1966) hebben naar mogelijke invloeden gezocht, die bij vrouwen vele jaren na de menopauze een oestrogeen effect in de vaginale uitstrijken zouden kunnen nabootsen. (Alle vrouwen waren 15 jaar na de menopauze). Ze keken in het bijzonder naar hen, die digitalis gebruikten en hen, die wegens diabetes in behandeling waren.

Het bleek hun, dat patiënten, die met digitalis behandeld werden significant vaker oestrogene werking vertoonden dan de niet behandelde groep. De helft van de patiënten onder digitalis behandeling had een uitstrijkpreparaat met duidelijke karyopycnose (50%). Dit werd niet voor diabeticae gevonden.

Deze uitkomsten zijn door het onderzoek van Herschel et al. (1966) niet bevestigd: geen verandering trad op in de cytologie bij postmenopauze-vrouwen, wanneer deze enige tijd (gemiddeld een maand) ¼mg digoxine dagelijks hadden gebruikt.

Daar er ook bij de door ons te onderzoeken personen vrouwen waren, die lange tijd digitalis gebruikten, is nagegaan hoe deze vrouwen over de verschillende oestrogroepen verdeeld waren.

Tabel 4. Verdeling over de groepen van de vrouwen, die geen en wel digitalis gebruikten.

	geen digitalis	wel digitalis	totaal
oestrogroep I	17	3	20
oestrogroep II	18	1	19
controle	37	3	40
totaal	72	7	79

Tabel 4 laat geen grote verschillen zien tussen de verschillende groepen. Maar om hieruit geen overhaaste conclusie te trekken hebben we ook de uitslagen nagegaan van de 7 vrouwen, die digitalis gebruikten tijdens de cytologische screeningsronden.

Tabel 5. Cytologische uitslagen van de vrouwen, die digitalis gebruikten.

		oestrogroep I			II	controlegroep		
	codenummer	107	356	280	191	116	233	330
klassifikatie tijdens	1ste screening	4	4	2	4	2	1	3
	2de screening	4	4	—	1	—	—	—
	3de screening	2	3	4	1	1	2	1

1ste screening 1965 — gehele groep.
2de screening voorjaar 1967 — gedeeltelijk.
3de screening najaar 1967 — gehele groep.

Deze tabel suggereert een hoge frequentie van oestrogene cytologie bij digitalis gebruik (6 van de 17 preparaten).
Mogelijk kan dit verband verklaard worden door de storende associatie van hoge frequentie van obesitas bij digitalis gebruik.
Alle drie vrouwen uit oestrogroep I hadden een duidelijk overgewicht (nl. resp. 20-11-10 kg), terwijl de vrouw uit oestrogroep II geen overgewicht had, en ook geen van de vrouwen uit de controlegroep (codenummer 233 had zelfs een duidelijk ondergewicht). Bij de bespreking van de follow-up gegevens zal op deze mogelijk storende associatie nader ingegaan worden.
Voor statistische toetsing zijn onze getallen te klein. Evenwel: bij studie van een veel grotere groep in het kader van het Kamperfoelie-project is geen duidelijk verband tussen digitalis en oestrogeen effect gevonden (blz. 94).

5.5. Suppressie van de bijnierfunctie

Door verschillende auteurs is gewezen op de bijnier als producent van oestrogene stoffen in de postmenopauze.
Diczfaluzy en Lauritzen (1961) droegen verschillende indirecte argumenten aan:

a. aanwezigheid van oestron en oestriol in de urine van vrouwen, die een dubbelzijdige ovariectomie ondergaan hebben;
b. toename van de oestrogeenuitscheiding bij zulke vrouwen na toediening van ACTH;
c. vermindering of gehele verdwijning van de oestrogeen-uitscheiding na dubbelzijdige bijnierextirpatie bij gecastreerde vrouwen;
d. hogere oestrogeen-concentratie in de bijniervene dan in perifeer plasma.

Bij normale vrouwen is evenwel nog geen onderzoek verricht. Daarom is door ons een poging gedaan om de vrouwen die een zeer hoog cytologisch scoregetal hadden (28 of meer) op hun oestrogene activiteit te onderzoeken na toediening van prednison. Gedurende 10 dagen werden urinesedimenten gemaakt, terwijl op de 4de, 5de en 6de dag prednison gegeven werd in een dosering van 25 mg per dag.

Deze dosering werd zo gelijk mogelijk over de dag verdeeld en wel 's morgens een tablet van 5 mg, 's middags één, 's avonds na het eten één en twee tabletten voor het naar bed gaan.

De preparaten werden „blind" beoordeeld, d.w.z. dat de onderzoeker onbekend was met de datum van herkomst.

De foto's (afb. 3. 4 en 5) laten de invloed van prednison toediening heel duidelijk zien.

Tabel 6. Cytologische uitkomsten van urinesedimenten van 5 vrouwen voor, tijdens en na toediening van 25 mg prednison per dag.

volgnummer van serie preparaat		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
codenummer	scoregetal 1968										
269	32	4	3	4	4	4	4	1	2	2	3
356	30	3	4	4	4	1	1	1	4	4	4
158	31	4	4	4	1	1	3	2	4	4	4
312	28	3	3	3	3	1	1	3	4	4	3
322	30	3	4	4	4	1	1	4	4	4	3
	Totaal scoregetal	17	18	19	16	**8**	**10**	**11**	18	18	17

Uit bovenstaande tabel 6 en uit de grafische voorstelling (Fig. C) blijkt dat alle 5 vrouwen duidelijk reageren op de prednison toedie-

ning, de meesten direct, patiënte met codenummer 269 vertraagd (later tabletten ingenomen?), terwijl de herstelfase bij allen spoedig weer intrad. De patiënte met codenummer 356 gebruikte dagelijks digitalis, maar reageerde precies eender als de andere vrouwen, zodat we ook uit deze proef de indruk krijgen dat digitalis geen oestrogeen effect heeft.

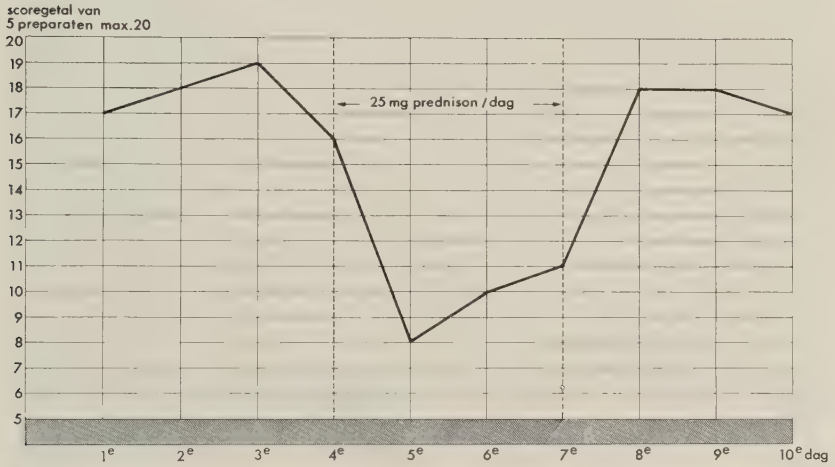
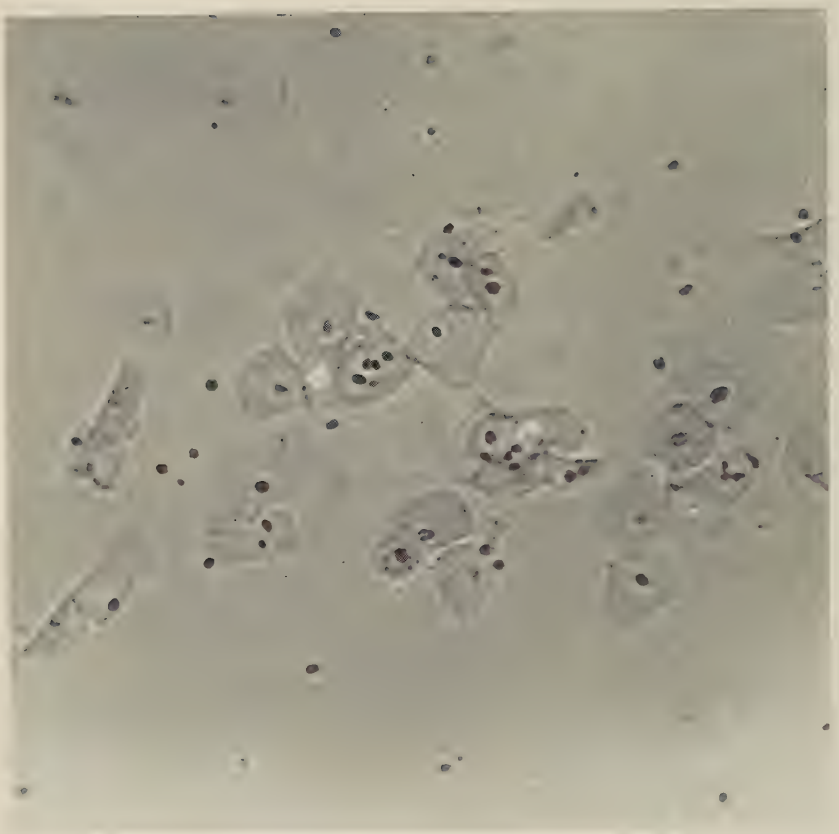
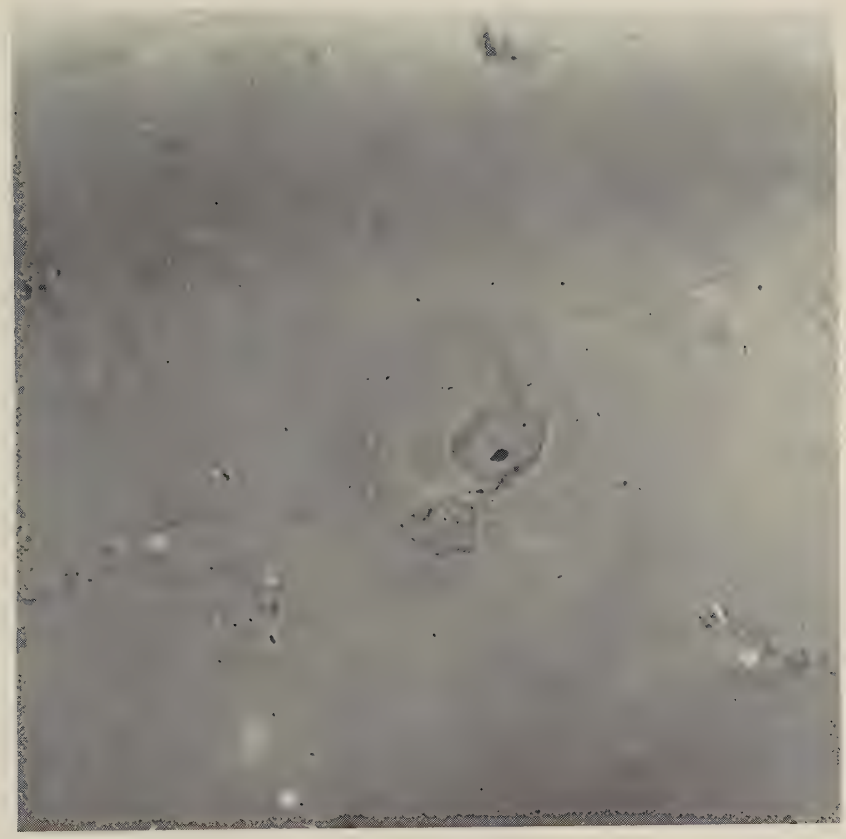


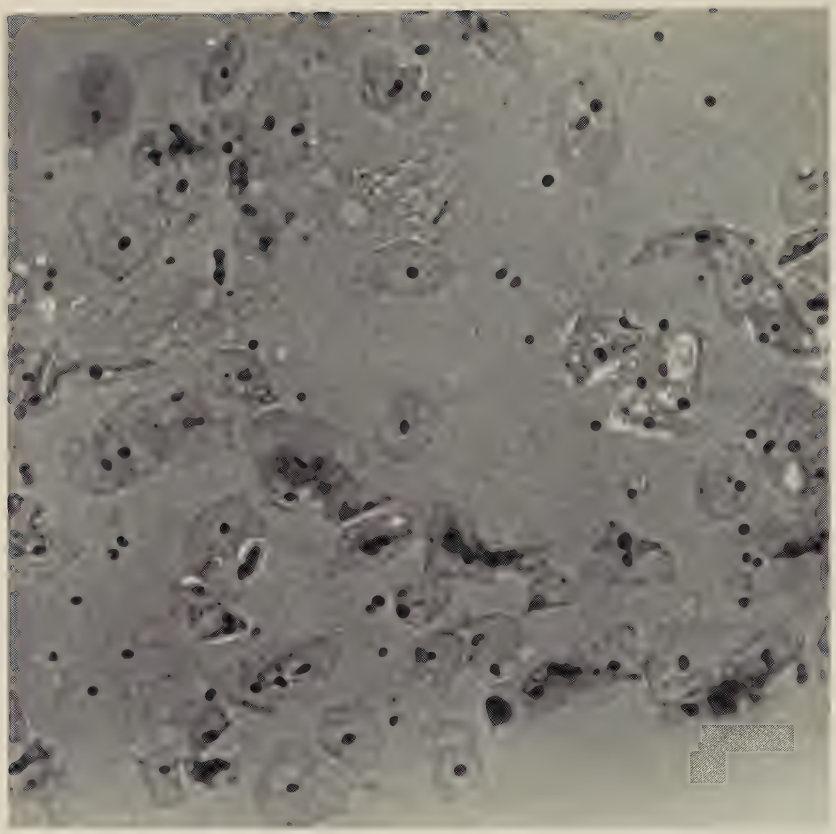
Fig. C. *Grafische weergave van de cytologische uitkomsten van urinesedimenten van 5 vrouwen voor, tijdens en na toediening van 25 mg prednison per dag.*



Afb. 3. *Cytologisch preparaat van het urinesediment van patiënte met codenummer 322 op 14-2-1969. Celrijk urinesediment met pycnose (klasse 4).*
Patiënt is geboren in 1904. Vader overleed op 79 j. leeftijd aan hartinfarct.
Natuurlijke menopauze op 54 jarige leeftijd. Ze had veel last van opstijgingen.
Bij algemeen lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.
Normale tensie: 140/80
Totaal cytologisch scoregetal: 30.
E.C.G.: geen afwijkingen.
Het röntgenologisch onderzoek van het hart gaf een brede vaatsteel te zien.
Bloedlipiden: cholesterol: 350 mg %.
triglyceriden: 2.4 gr/liter = 240 mg %
α/β-lipoproteïnen: duidelijke band.
prae-β-lipoproteïnen: duidelijke band.
Onderzoek fundus oculi: geen afwijkingen (H_0—A_0).



Afb. 4. *Cytologisch preparaat van dezelfde patiënte op 15-2-1969 na suppressie van de bijnier met 25 mg prednison per dag.*
Urinesediment met zeer weinig cellen (klasse 1).



Afb. 5. *Cytologisch preparaat van dezelfde patiënte op 19-2-1969 na staken van de prednison (klasse 4).*
Opnieuw celrijk urinesediment met pycnose (klasse 4).

B. ENDOCRINOLOGISCH CHEMISCH ONDERZOEK

5.6. Inleiding

Oestrogenen

De belangrijkste oestrogenen, die bij de mens voorkomen zijn: oestron, oestradiol en oestriol.

Deze hormonen worden in de Angelsaksische literatuur bij afkorting wel aangeduid als respectievelijk E_1, E_2 en E_3; deze schrijfwijze zal ook in dit proefschrift nu en dan worden gebruikt.

Zij hebben 18 koolstofatomen en een aromatische A-ring.

In de postmenopauze ontstaan kleine hoeveelheden oestrogenen waarschijnlijk door omzetting van niet-oestrogene „precursor"-steroiden (met name androsteendion) uit de bijnieren. Procopé (1968) heeft nagegaan, hoe de invloed van dubbelzijdige ovariectomie op de uitscheiding van oestrogenen bij vrouwen na de menopauze was. Het bleek hem, dat wanneer de menopauze meer dan 5 jaar geleden was opgetreden, geen daling van de oestrogenen ná deze ingreep kon worden waargenomen, maar wel wanneer de ovariectomie kort na de menopauze verricht was.

Hij trok hieruit de conclusie, dat de ovaria kort na de menopauze nog tot de productie van oestrogenen kunnen bijdragen doch daarna niet meer, een conclusie, die ook door Barlow et al. (1969) is bevestigd.

Daar de vrouwen uit ons onderzoek voor het grootste gedeelte de menopauze reeds meer dan 5 jaar geleden gepasseerd waren, kan aangenomen worden, dat ovariële productie van oestrogenen bij deze vrouwen niet meer plaats vond (zie eigen onderzoek over suppressie van de bijnierfunctie, blz. 35).

De bijdrage van oestradiol (E_2) tot de totale hoeveelheid met de urine uitgescheiden oestrogenen (oestron + oestradiol + oestriol) is bij vrouwen uit deze leeftijdsgroep bijzonder klein (gemiddeld ongeveer 8%), en daarom zijn in ons onderzoek, mede gezien de bewerkelijkheid van de bepalingen, alleen de hoeveelheden oestron (E_1) en oestriol (E_3) in de 24-uurs urine bepaald. In tegenstelling tot de in de volgende paragraaf te noemen steroïden gaat het hier om zeer kleine hoeveelheden, n.l. enkele microgrammen per etmaal.

Glucocorticosteroïden

De metabolieten van de glucosteroïden uit de bijnierschors worden in de urine voor het overgrote deel als 17-hydroxycorticosteroïden (17-OHCS) uitgescheiden.

Androgene steroïden

Behalve de glucosteroïden worden ook androgene stoffen in vrij grote hoeveelheden in de bijnierschors gevormd. Deze stoffen en hun afbraakproducten worden in de urine als 17 Ketosteroïden (17 KS) uitgescheiden. De 17 Ketosteroïden vormen een vrij heterogene groep. Androsteron, aetiocholanolon en dehydro-epiandrosteron, (tesamen vormend de 11-desoxy 17-Keto(=oxo)steroïden = 11 DOOS) zijn de metabolieten van androgenen uit de bijnierschors, die in de urine verschijnen. De aan het 11^e C-atoom geoxygeneerde 17 KS zijn als afbraakproducten van de glucocorticosteroïden te beschouwen.

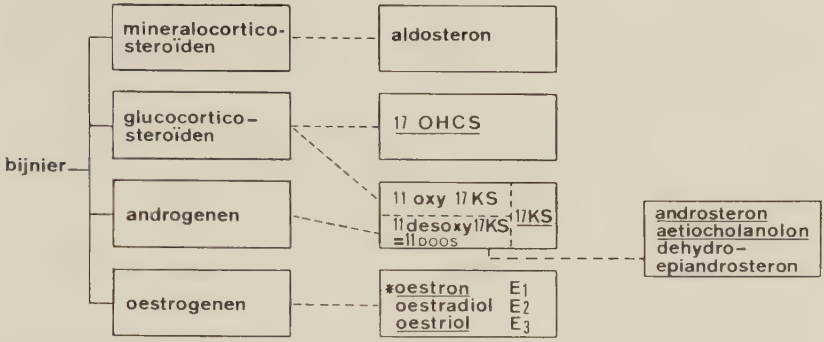
Wij hebben laatstgenoemde steroïd-bepalingen laten uitvoeren om ons bij de interpretatie van de hormonaal-cytologische gegevens niet slechts te beperken tot het onderzoek van de oestrogene groep van hormonen. Het gehele „samenspel" van de hormonen is van dien aard, dat men niet zonder beschouwing van de androgeen-metabolieten een conclusie over cytologische beelden mag trekken.

De uitscheiding van dehydroepiandrosteron (DEA) in de 24-uurs urine van vrouwen in de postmenopauze is dermate klein (n.l. ongeveer 1%, Thijssen, 1968) ten opzichte van de aetiocholanolon en androsteron dat de afzonderlijke bepaling daarvan achterwege gelaten is (dit steroïd is derhalve niet afgezonderd uit de aetiocholanolon fractie).

Om het voorafgaande iets te verduidelijken, is het volgende schema wellicht dienstig, waarin alle hormonen uit de bijnierschors en hun metabolieten in de urine zijn weergegeven. De onderstreepte steroïden of steroïdgroepen zijn bepaald.

Behalve uit een oogpunt van interpretatie van de cytologische beelden waren wij geïnteresseerd in de verhoudingen van de excretie van androgenen en oestrogenen bij de postmenopauzevrouwen, daar androgenen een tegengesteld effect op de bloedlipiden hebben vergeleken met de oestrogenen, terwijl deze lipiden van grote betekenis geacht worden voor het ontstaan van atherosclerose.

Hormonen van de bijnierschors met hun metabolieten in de urine.



* Het is mogelijk, dat de omzetting in oestrogenen van bijnier „precursor"-steroïden elders in het lichaam plaatsvindt.

5.7. Methodiek

Van de vrouwen, van wie een serie cytologische preparaten gemaakt was, werd ook een 24-uurs urine verzameld. Dit is gebeurd direct (d.w.z. binnen enkele dagen) in aansluiting aan het cytologische serie onderzoek. Ze kregen verzamelmateriaal en een duidelijke schriftelijke instructie, die persoonlijk werd toegelicht. Op een bepaalde dag en uur werden de urine's gebracht en met spoed naar Utrecht geëxpedieerd. Op deze wijze werden de urine's van 36 vrouwen verzameld. Het ontbreken van een viertal urine's vond zijn oorzaak in uitstedigheid van de betreffende vrouwen en wegens de verre afstand tot de praktijk.

Het creatinine gehalte werd bepaald (reactie volgens Jaffé) en slechts urine's met een gehalte van 0.7 gr/l. of meer per 24-uur werden voor nadere analyse gebruikt.

De volgende steroïden of steroïdgroepen werden bepaald:

1. 17 hydroxycorticosteroïden (17-OHCS) volgens de techniek van Appleby-Norymberski (1955).
2. 17 ketosteroïden totaal; bovendien androsteron en aetiocholanolon + dehydroepiandrosteron (DEA), te samen vormende de 11-desoxy-17 ketosteroïden (= 11 DOOS) na scheiding door middel van dunne laag chromatografie en colorimetrische bepaling met de Zimmerman-reactie.
3. Oestrogenen: oestron (E_1) en oestriol (E_3). Deze werden bepaald met behulp van gaschromatografie volgens Thijssen en Veeman (1968).

5.8. Resultaten

Deze bepalingen zijn o.m. verricht om na te gaan of de cytologische uitkomsten in overeenstemming waren met de uitslagen van de excretie van oestrogenen.

In fig. D zijn deze gegevens tegen elkaar uitgezet. Het blijkt dat de vrouwen uit oestrogroep I een hogere oestrogeen-uitscheiding hebben dan de beide andere groepen. Wanneer we een arbitraire scheiding maken op de „10-microgram-grens", dan blijken er van de 10 vrouwen, met een uitscheiding van meer dan 10 μg ($E_1 + E_3$) zeven te behoren tot de oestrogroep I.

Nog duidelijker blijkt dit verband wanneer gekeken wordt naar de cytologische series met duidelijke tekenen van continue-oestrogene activiteit na de menopauze.

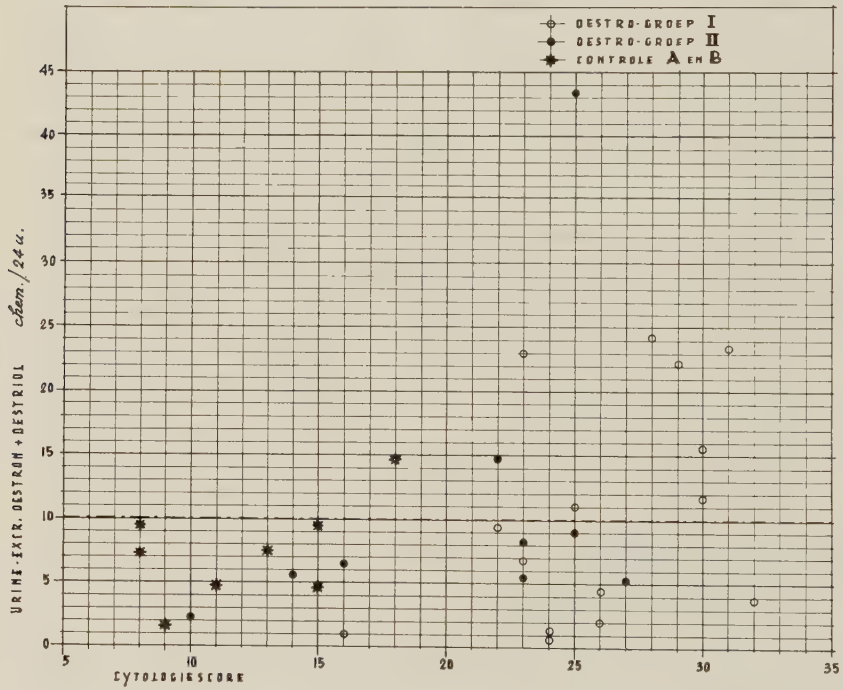


Fig. D. *De excretie van oestron en oestriol ($E_1 + E_3$) en de cytologische uitkomsten (totaal scoregetal) van vrouwen in de postmenopauze, verdeeld in 3 groepen.*

Tabel 7. Uitkomst van de bepaling van de androgeen- en oestrogeen metabolieten in de 24-uurs urine bij vrouwen in de postmenopauze.

codenummer van de vrouwen	creatinine	17 OHCS	17 KS	androsteron	aetiocholanolon + DEA	oestron (E_1)	oestriol (E_3)
oestrogroep I	g	mg	mg	mg	mg	µg	µg
101	0,8	9,9	2,6	0,3	0,2	0,4	0,5
420	0,9	5,3	4,9	0,4	0,6	1,4	8,1
405	1,0	6,2	5,7	0,7	0,9	6,1	16,1
122	1,2	13,1	6,9	0,7	1,6	0,3	1,0
340	1,3	7,7	3,5	0,6	0,6	1,6	17,5
356	1,0	12,2	4,6	0,4	0,7	6,1	9,5
350	1,6	18,9	6,4	0,8	0,7	2,2	2,2
322	1,6	11,8	5,9	0,4	0,8	9,1	2,6
158	1,0	8,9	4,5	0,5	0,6	1,5	21,9
195	0,9	9,9	3,9	0,1	0,4	6,6	*
227	1,1	11,2	7,0	1,6	1,9	3,6	3,3
242	1,1	9,4	2,9	1,2	0,4	12,3	10,5
254	1,3	16,1	8,2	2,0	0,8	1,2	0,8
277	0,7	13,0	3,0	0,3	0,4	0,1	5,5
269	1,1	10,9	5,6	0,6	0,7	0,9	2,9
280	1,1	15,9	4,0	0,2	0,2	2,8	8,1
312	1,0	8,8	3,4	0,4	0,6	6,7	17,5
oestrogroep II							
357	1,7	13,7	6,6	1,3	1,9	3,2	6,0
182	0,7	9,3	4,6	0,3	0,5	22,4	21,0
186	1,1	16,9	5,3	0,6	0,5	1,7	6,5
196	1,2	10,8	4,6	0,9	1,0	1,2	4,0
213	0,9	10,8	3,9	0,3	0,7	3,7	2,8
370	1,0	10,7	2,0	0,1	0,3	0,3	2,9
325	1,3	8,4	12,3	2,2	2,9	2,0	3,7
238	0,7	18,5	8,0	1,0	1,1	1,5	4,1
308	0,9	8,2	5,0	0,8	1,2	1,9	12,7
386	0,7	7,2	3,9	0,1	0,4	1,1	1,0
controlegroep							
349	1,1	12,8	4,0	0,2	0,4	1,2	6,1
138	1,4	16,2	7,4	0,4	1,2	7,2	7,5
199	1,0	6,7	7,8	1,2	1,5	2,2	7,4
207	1,1	13,6	9,2	1,6	2,9	2,7	4,9
230	0,8	4,6	7,2	0,6	0,8	1,2	0,5
229	0,9	11,2	6,8	1,1	0,6	2,1	2,6
261	0,7	6,0	7,0	0,9	0,6	6,3	3,1
194	1,2	7,4	8,2	0,8	1,4	6,8	2,8
248	0,9	8,4	9,2	0,8	1,4	6,8	2,8

* Van codenummer 195 ontbreekt het oestriolgehalte (Tweemaal mislukt. Laatste maal dubbele piek op het gaschromatogram.)

Het blijkt dat deze vrouwen gemiddeld een duidelijk hogere oestrogeenuitscheiding hebben, n.l.:

Vrouwen met:

continue-oestrus	(scoregetal	$\geqslant$ 24)
	mediaan: $E_1 + E_3$	10.8 µg.
incidentele oestrus	(scoregetal	$>$ 16 $<$ 24)
	mediaan: $E_1 + E_3$	8.2 µg.
nimmer postmenouaze-oestrus	(scoregetal	$<$ 16)
	mediaan: $E_1 + E_3$	5.2 µg.

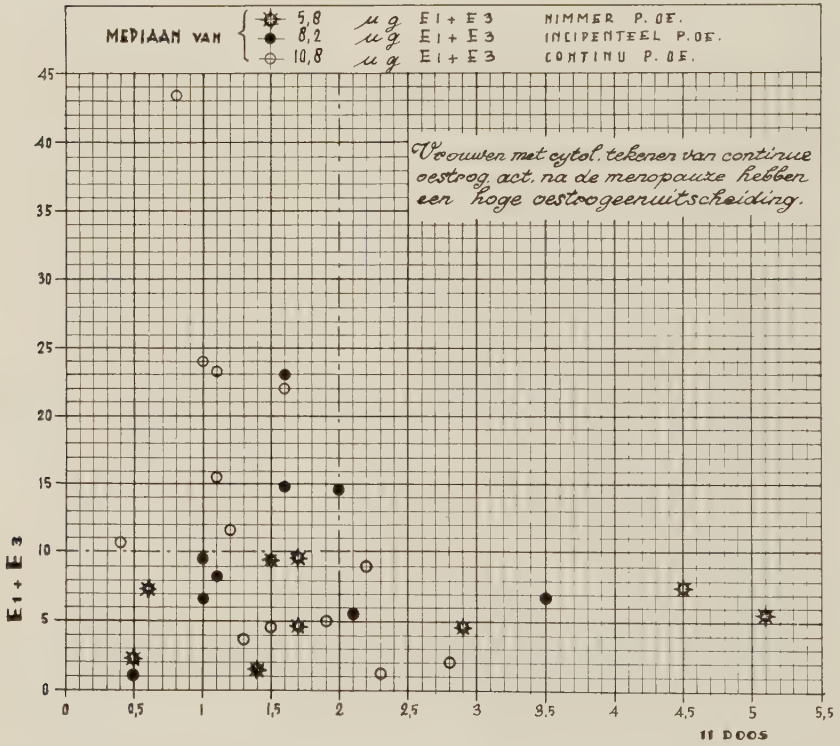


Fig. E. *De excretie van oestron en oestriol ($E_1 + E_3$) en 11 DOOS bij vrouwen in de postmenopauze, die nooit, incidenteel of continu een postmenopauze-oestrus vertoond hebben.*

Het verschil tussen de groep met een continue oestrus en de groep met nimmer postmenopauze-oestrus is significant (Toets van Fisher, $P < 0.02$).
Uit eerdere onderzoekingen (Thijssen, 1969) was reeds gebleken dat er geen correlatie bestond tussen de leeftijd en de excretie van oestrogenen bij vrouwen in deze leeftijdsgroep (55-75 jaar).

In fig. E. staan tegen elkaar uitgezet oestrogenen ($E_1 + E_3$) en 11 DOOS.
Het blijkt dat een hoge uitscheiding van oestrogenen (> 10 µg) nogal eens samengaat met een lage uitscheiding van 11 DOOS. Tevens zien we dat vrouwen met cytologisch een continue oestrus en tevens een hoge oestrogeenuitscheiding (> 10 µg) altijd een lage uitscheiding van 11 DOOS (< 2 mg) hebben (zie bespreking correlatie matrix).

6.1. Methodiek

6.1.1. *Anamnese*

a. *Familie anamnese*

Het lichamelijk onderzoek van de vrouwen werd vooraf gegaan door het opnemen van een anamnese, die zo eenvoudig mogelijk gehouden werd, om te voorkomen dat de vragen verkeerd geïnterpreteerd zouden worden.

Na het vaststellen van enkele algemene (burgerlijke stand) gegevens werd een korte familie-anamnese opgenomen, waarbij inlichtingen werden ingewonnen omtrent hart- of vaatziekten bij ouders, broers of zusters en kinderen.

Gevraagd werd naar klachten of afwijkingen en tevens of er een bepaald dieet gehouden werd.

Er werd een vraag gesteld omtrent het doorgemaakt hebben van acuut rheuma, difterie en roodvonk, terwijl tevens het al dan niet bestaan van diabetes, hypertensie en galblaaslijden vermeld werd.

Daarna werd een gynaecologische anamnese opgenomen. Bij de vraag naar climacterische klachten werd uitvoerig geïnformeerd naar de aard van de klachten.

Klachten over congesties, paraesthesieën, trofische stoornissen van de huid, gewrichtsaandoeningen, gewrichtsveranderingen, pruritus et kraurosis vulvae, atrofie van het genitaal apparaat, nervositeit, slapeloosheid, prikkelbaarheid, depressieve toestanden, verschijnselen van angst en onregelmatige bloedingen werden genoteerd.

b. *Gynaecologische en obstetrische anamnese:*

a. begin menstruatie:
b. kindertal: levend geboren:

dood geboren:
doodsoorzaak foetus:

c. hoe was het verloop van de partus:
normaal:
abnormaal:

d. hebt u een abortus gehad: hoevaak:

e. hebt u borstvoeding gegeven:

f. wanneer was de laatste menstruatie: natuurlijk:
kunstmatig:

g. had u klachten van de overgang: welke:

h. hebt u gynaecologische ingrepen ondergaan:

i. hebt u borstontsteking gehad:

j. hebt u een borstoperatie ondergaan.

c. *Cardiovasculaire anamnese*

Vervolgens werd een cardiovasculaire anamnese opgenomen en werden de volgende vragen gesteld:

a. I. Hebt u erge pijn in de borst en hartstreek gehad, die een half uur of langer duurde?
II. Hebt u ooit een drukkend of zwaar gevoel in de borst gehad? Indien ja:
a. Wanneer krijgt u het? (bijv. bij traplopen, koude, veel eten, of reeds bij de geringste inspanning.)
b. Waar krijgt u het?
c. Hoelang duurt de pijn of het onaangename gevoel?
d. Wat doet u dan: stilstaan, zitten, etc.?

b. Krijgt u pijn in een van de benen tijdens het lopen? Indien ja, waar voelt u die pijn? en na hoeveel meter lopen?

c. Hebt u last van hartkloppingen?

d. Hebt u last van benauwdheid? Indien ja, in rust? of bij inspanning?

e. Bent u kortademig?

f. Moet u veel hoesten?

g. Hebt u last van duizeligheid? van oorsuizen?
h. Nycturie: Moet u 's nachts urineren? hoe vaak?
i. Hebt u last van dikke voeten?
j. Bent u gauw vermoeid?

Daarna werden nog summiere vragen gesteld ten aanzien van patiënte's psychische constellatie, waarbij de beïnvloeding van het antwoord door de onderzoeker niet ontkend kan worden, temeer daar vele personen meer dan bekend voor hem waren. De volgende globale klassificatie werd gegeven:

actief	— inactief
zenuwachtig	— evenwichtig
opgewekt	— somber (depressief)

Een laatste vraag omtrent rookgewoonten werd gesteld om geheel volledig te zijn, hoewel ze eigenlijk overbodig was, gezien het levenspatroon van de vrouwen uit deze leeftijdsklasse in deze stad.

6.1.2. *Fysisch onderzoek*

De lichaamslengte werd gemeten met een geijkte meetlat, waarbij extra werd gelet op een gestrekte stand van het lichaam.

Het lichaamsgewicht werd met een balansweegschaal bepaald; de patiënten droegen slechts een enkel kledingstuk.

Bij de polspalpatie werd op frequentie en kwaliteit gelet.

Hart en longen werden geausculteerd en gepercuteerd, terwijl bij auscultatie van het hart bijzonder op souffles werd gelet en op het aanwezig zijn van een luide aortale component van de tweede toon.

Palpatie van de arteria dorsalis pedis an arteria tibialis posterior werd verricht, terwijl er bovendien geluisterd werd naar souffles boven de arteria femoralis.

De bloeddruk werd bij de zittende patiënt gemeten en wel tot op 5 mm Hg nauwkeurig. Als diastolische bloeddruk werd afgelezen de waarde waarbij duidelijke afname van de intensiteit der geluiden (muffling) werd waargenomen. De bloeddruk werd twee maal gemeten, waarbij de laatste bepaling aangehouden werd, tenzij er grote verschillen bestonden. Dan werd na een half uur rust de tensie nogmaals gemeten.

Er werd gevoeld naar het aanwezig zijn van een vergrote lever en milt en naar eventuele abnormale weerstanden in het abdomen.
Rectaal toucher vond plaats; het vaginaal toucher werd om eerder genoemde redenen achterwege gelaten.
Tenslotte werd nog gekeken naar xanthelasmata, xanthomen, littekens van ulcera cruris, varices en oedeem.
Door de assistente werd de avond-urine met clinistix op glucose en met albustix op albumen onderzocht.

6.2. Resultaten

6.2.1. *Anamnese*

a. *Familie anamnese*
Hoewel de erfelijkheid bij het manifest worden van atherosclerotische processen op oudere leeftijd geen overwegende rol speelt (Epstein, 1963) leek het ons toch nuttig een familie anamnese op te nemen, daar andere aandoeningen die verband houden met ons probleem zoals diabetes mellitus wel degelijk hereditair bepaald zijn.
De familie anamnese leverde weinig belangrijks op, mede doordat de doodsoorzaak van de ouders aan velen niet bekend was. (10%). Vaak werd als doodsoorzaak opgegeven „verval van krachten", een voor een leek waarschijnlijk alleszins plausibele verklaring, waarmee wetenschappelijk echter niet te werken valt. Ook een scherp omschreven vraag naar hart- en vaatlijden bij ouders, broers of zusters leverde tal van onduidelijkheden op.
Zoals tabel 8 aangeeft, waren er wat de doodsoorzaak van de ouders betreft, geen of nauwelijks verschillen tussen de groepen. Wel bleek, dat diabetes vier maal voorkwam bij de ouders uit de oestrogroepen, en niet bij die uit de controlegroepen; een verhoogde frequentie van vetzucht zou hier „trait d'union" kunnen zijn. In hoeverre suikerziekte hier werkelijk de doodsoorzaak is geweest, was moeilijk te achterhalen.
Verificatie van de doodsoorzaak bij het Centraal Bureau voor de statistiek werd niet beproefd.

Verder blijkt uit de familie anamnese, dat hart- en vaatlijden bij de oestrogroepen 26 maal en bij de controlegroep 27 maal als doodsoorzaak van de ouders vermeld werd. Er is dus geen sterk belaste familie anamnese, waardoor de groepen onvergelijkbaar zouden zijn.

Tabel 8. Doodsoorzaak ouders volgens de opgave van de onderzochte vrouwen t.a.v. hart-, vaatlijden en diabetes.

	oestrogroep I	oestrogroep II	controlegroep
Beroerte	3	3	5
Hartlijden	9	7	17
Aderverkalking van hersenen	2	2	5
Som hart- en vaatziekten	14	12	27
Suikerziekte	3	1	0

b. *Gynaecologische anamnese*

1. Menarche leeftijd

Deze was, volgens opgave van de vrouwen, voor de gehele groep gemiddeld ruim 14,5 jaar. Voor de oestrogroep I was dit gemiddelde 14,2, voor de oestrogroep II 14,5 en voor de gehele controlegroep 14,7 jaar. Wegens de lange tijd, die sinds de menarche van de vrouwen is verlopen, lijkt het verstrekken van nadere details niet zinvol.

2. Menopauze leeftijd

Bij de vraag naar de laatste menstruatie (menopauze) waren de antwoorden duidelijker dan die over de eerste menstruatie, hoewel ze uiteraard door het retrospectieve karakter van de vraag niet altijd exact weergegeven konden worden.
Gemiddelde menopauzeleeftijd:

oestrogroep I 52,4 jaar.
oestrogroep II 49,2 jaar.
controlegroep 48,0 jaar.

De gemiddelde menopauzeleeftijd van de gehele groep was 49,3 jaar. Dit komt overeen met wat vermeld staat in de recente publicatie van

de Public Health Service van de Verenigde Staten. (Duitsland 1965: 49,3 en Israël 1965: 49,5).
Met de „status quo" methode, waarbij de retrospectie slechts tot 1 jaar beperkt blijft, krijgt men een tijdstip van de gemiddelde menopauzeleeftijd, dat op een duidelijk hogere leeftijd ligt, nl. ruim $51^{2}/_{12}$ jaar (De Waard en v. d. Burgt, 1966) en $51^{4}/_{12}$ jaar (Jaszman en van Lith, 1969). Dat is ook wel verklaarbaar, aangezien het tijdstip van de menopauze de laatste jaren naar steeds latere leeftijd verschuift, en in de door ons onderzochte populatie voornamelijk vrouwen vóórkomen die reeds 10 tot 20 jaar de menopauze gepasseerd zijn.

Tabel 9. Menopauzeleeftijd van vrouwen met een natuurlijke menopauze.

	oestrogroep I	oestrogroep II	controlegroep
40-45	1	3	8
46-50	3	5	11
51-55	12	8	17
56-60	4	3	2
boven 50 jaar	16 : 20	11 : 19	11 : 37
	65%	36,8%	29,7%

Zoals uit het bovenstaande en uit tabel 9 blijkt is er een duidelijk verschil in menopauzeleeftijd tussen de drie groepen.
Dit is statistisch significant. (χ^2-test $P < 0.02$). Criterium voor de χ^2-toets was een menopauze vóór resp. op of na het 50e jaar. (Details in tabel 10).

Tabel 10.

Natuurlijke menopauzeleeftijd	$\geqslant$ 50 j.	$<$ 50 j.	totaal
oestrogroep I	16	4	20
oestrogroep II	11	8	19
controlegroep	18	19	37
	45	31	76

Drie vrouwen uit de controlegroep hadden een kunstmatige menopauze door een totale uterusextirpatie wegens uterus myomatosus.

Ook is nog nagegaan de menopauzeleeftijd van de 15 vrouwen die cytologisch een serie-scoregetal hadden, dat gelijk of meer dan 24 bedroeg.
Hun gemiddelde menopauzeleeftijd was 53.1 jaar.
Van de gehele groep met een natuurlijke menopauze hadden er $^{31}/_{76}$ = 41% de laatste menstruatie na het 50ste jaar (zie tabel 11).
Van de 15 vrouwen met continue oestrus (scoregetal $\geqslant$ 24) was dit 70%.

Tabel 11. Menopauze leeftijd van vrouwen met scoregetal $\geqslant$ 24 en scoregetal $<$ 24.

Menopauze leeftijd	$\geqslant$ 50 j.	$<$ 50 j.	Totaal
Continue oestrus	11	4	15
Rest	20	41	61
Hele groep	31	45	76

3. Kindertal

Aan de vrouwen die gehuwd waren in de vruchtbare leeftijdsperiode, werd tevens naar het kindertal gevraagd. Zoals uit tabel 12 blijkt, hadden vrouwen uit oestrogroep I minder kinderen dan die uit de andere groepen.
Zo hadden zeven vrouwen uit deze groep samen slechts zes kinderen, en dat daterend uit een tijd dat het hebben van weinig kinderen in het geheel niet paste in het cultuurpatroon van deze stad.
De helft van de vrouwen uit oestrogroep I hadden niet meer dan 2 kinderen.
Deze toevallige vondst interesseerde ons dermate, dat we nagegaan hebben of deze vrouwen ook allen een continue oestrus hadden. Het bleek dat vier vrouwen cytologisch duidelijk oestrogene werking vertoonden (scoregetal $\geqslant$ 24), terwijl een vijfde een scoregetal van 23 had.

Tabel 12. Kindertal van de vrouwen, gehuwd in de vruchtbare leeftijdsperiode.

kindertal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
oestrogroep I	1	6	3	5	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
oestrogroep II	0	1	1	7	0	4	3	0	1	0	0	0	0	0
controlegroep	1	1	3	11	2	7	3	2	0	1	0	0	0	1

Ook is nagegaan hoe hoog de uitscheiding van oestrogenen bij deze vrouwen was in de 24-uurs urine.
Het bleek, dat bijna alle vrouwen, die slechts een of twee kinderen gehad hadden, na de menopauze een hoge oestrogeen-uitscheiding hadden. De suggestie wordt gewekt, dat een adrenale anomalie iets te maken zou kunnen hebben met relatieve infertiliteit. Onze gegevens laten een definitieve conclusie niet toe, maar nader onderzoek lijkt gewettigd.

Onze uitkomsten t.a.v. kindertal en oestrogenen worden overigens niet bevestigd door de follow up gegevens van het totale Kamperfoelieproject (zie blz. 96).

4. Climacteriële klachten

Congesties, irregulaire bloedingen en depressiviteit bleken het meest voor te komen. Daarnaast waren er nog tal van klachten tengevolge van vegetatieve stoornissen, als moeheid, paresthesieën, hoofdpijn en duizeligheid.

Tabel 13. Klachten in het climacterium.

		code nummers	cytol. score	oestrogeen excretie $E_1 + E_3$
Oestrogroep I	congesties:	356	30	15,6
		322	30	11,7
	lichte congesties:	195	15	6,6(E_1)
	onregelmatige bloedingen:	254	26	2,0
		277	24	5,6
Oestrogroep II	congesties:	182	25	43,4
		196	27	5,2
	depressief:	191		
		206		
Controlegroep	congesties:	330		
		253		
	onregelmatige bloedingen:	230	9	1,7
		295		
	depressief:	172	17	
		263		
		310		

Merkwaardig was dat drie vrouwen met een hoog cytologisch seriescoregetal en hoge oestrogene uitscheiding duidelijk verschijnselen van „opstijgingen" vertoond hadden.
Terwijl veelal wordt aangenomen dat het symptomencomplex van de climacterische klachten een direct of indirect gevolg is van een daling van de oestrogeenspiegel in het bloed, schijnen bovenstaande bevindingen daarmee enigszins in tegenspraak te zijn.
Wel moet bedacht worden dat de tijd van „opstijgingen" al jaren geleden kan zijn.
Verschillende afwijkingen en operatieve ingrepen werden genoteerd, maar het vermelden daarvan heeft geen duidelijke zin in het kader van dit proefschrift.

c. *Cardiovasculaire anamnese*
Bij het opnemen van de cardiovasculaire anamnese waren de vragen speciaal gericht op het aanwezig zijn van angina pectoris en van claudicatio intermittens.
De vraag over het voorkomen van angina pectoris werd onderverdeeld in de vraag of dit voorkwam bij weinig of geringe inspanning of bij haastig lopen, trapklimmen of een andere meer inspanning vergende activiteit.
Ook als het antwoord luidde dat er alleen af en toe een drukkend gevoel op de borst optrad bij een of andere vorm van inspanning, werd dit als mogelijkerwijs van angineuze oorsprong aangemerkt. Ook werd gevraagd naar de duur en de localisatie van de pijn. Had hij langer dan een half uur geduurd, dan werd de mogelijkheid van een doorgemaakt infarct vermeld (pain of possible infarction; G. A. Rose, 1962). De vraag over pijn bij het lopen in een van de benen leverde nogal wat moeilijkheden op, daar de meeste vrouwen dan hun arthrotische klachten vermeldden. Alleen bij het zeer nadrukkelijk vragen naar de localisatie en de aard van de pijn, en het ophouden daarvan, werd het juiste antwoord gegeven en konden de niet ter zake doende antwoorden worden geëlimineerd. Ook werd er gevraagd naar hartkloppingen, kortademigheid en vermoeidheid. Bij de vraag naar kortademigheid werd tevens gevraagd naar het hoesten en het opgeven van sputum om dyspnoe ten gevolge van bronchitis of bronchiëctasiën als zijnde van

respiratoire aard te onderkennen. Ook werden er enkele vragen gesteld omtrent cerebrale vaatstoornissen, maar deze waren moeilijk te interpreteren. Tenslotte werd gevraagd naar oedeem van de enkels, naar klachten van varices en het evt. doorgemaakt hebben van trombose van de vaten in de onderste extremiteiten.

1. Angina pectoris

Zoals uit tabel 14 blijkt zijn er in de oestrogroep I slechts 2 vrouwen met angine d'effort van de 2de graad, terwijl in de oestrogroep II er 5 en in de controlegroep 6 vrouwen zijn, die duidelijk angina pectoris hebben.

Volgens de criteria van de W.H.O. wordt bij positief antwoord op de bovenvermelde vragen de onderzochte persoon beschouwd als een geval van angina pectoris bij inspanning (angine d'effort), waarbij 2 graden worden onderscheiden. Bij optreden van klachten bij inspanning harder dan lopen, bij traplopen en tegen de wind fietsen spreekt men van graad 1 en wanneer deze klachten reeds optreden bij gewoon lopen, van graad 2.

De ernstiger vorm van angine d'effort (graad 2) bestaat in de oestrogroep I slechts bij 1 vrouw, terwijl er zich in de oestrogroep II en in de controlegroep resp. 2 en 3 vrouwen bevinden.

Uit deze tabel blijkt dat er zich in de oestrogroep I minder vrouwen bevinden met angineuze klachten dan in de andere groepen, doch de getallen zijn zo klein — nl. 3 vrouwen in de oestrogroep I tegen resp. 7 en 9 in de oestrogroep II en de controlegroep — dat hier geen al te grote betekenis aan gehecht mag worden.

2. Claudicatio intermittens

Het is bekend dat klachten over pijn bij lopen, die aangeduid kunnen worden als te wijzen op claudicatio intermittens, bij vrouwen veel minder voorkomen dan bij mannen. In dit onderzoek waren er slechts 2 vrouwen die deze klachten opgaven.

3. Andere klachten van cardiovasculaire aard

Wat de klachten betreft over hartkloppingen, kortademigheid en dikke voeten, was er geen verschil tussen de verschillende groepen, zoals uit de tabel blijkt.

Tabel 14. Cardiovasculaire klachten.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	Totaal
Angina pectoris 1e graad klachten bij meer inspanning zoals traplopen etc.	2	5	6	13
angina pectoris 2e graad klachten bij lichte inspanning	1	2	3	6
claudicatio intermittens	0	1	1	2
hartkloppingen	3	3	7	13
kortademig	4	5	8	17
dikke voeten	2	3	5	10
aantal klachten	12	19	30	61
geen cardiovasculaire klachten of symptomen	10	5	11	24
	12 klachten bij 10 vrouwen	19 klachten bij 14 vrouwen	30 klachten bij 29 vrouwen	

Tabel 15. Het gebruik van medicamenten tijdens het onderzoek.

Medicamenten:	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	
hartglucosiden	3	2	3	digoxine; digitoxine (digitaline)
antihypertensiva	1	6	9	reserpine
diuretica	1	2	3	furosemide (lasix)
sedativa	2	1	3	diazepam (valium) prominal
angina pectoris preparaten		1	1	pentranitrolum (pentriet) tabulae nitroglycerine compositae (myocardon) glyceryl trinitraat (nitrobaat)
anticoagulantia			1	cumazolum (sintrom)
vasodilatantia		1	1	xanthinolum (complamin)
antidiabetica	0	0	2	tolbutamidum (rastion), insuline
overige medicamenten	5	2	9	thyroïdum (met 0,3% organisch gebonden jodium) indomethacine (indocid) goud; prednison; vit. B 12 inj.; thyranon

4. Medicamenten

Bij de bewerking van de gegevens van de onderzochte vrouwen is tevens nagegaan of en welke medicamenten ze tijdens het onderzoek gebruikten. Daar deze gegevens van belang konden zijn bij de beoordeling van de electrocardiogrammen en van andere criteria, zoals hypertensie, leek het ons juist deze gegevens ook hier te vermelden.

6.2.2. *Algemeen lichamelijk onderzoek*

a. Lengte en gewicht

Van alle personen werd de lengte gemeten en het gewicht bepaald. Daar dit bij het eerste onderzoek in 1965 ook reeds verricht was, kon worden nagegaan of er grote verschillen tussen de eerste en de tweede bepaling bestonden. Het was opmerkelijk dat er over het algemeen weinig verschil bestond tussen de beide bepalingen, terwijl een groot aantal van de onderzochte vrouwen wegens een duidelijk overgewicht een vermagerings-advies ontvangen had bij de eerste screening. Het „schok-effect" was klaarblijkelijk al spoedig verdwenen.

Van duidelijk overgewicht werd gesproken, als het gewicht in kg meer dan 10 groter was dan de lengte in cm minus 100 (regel van Broca). Het bleek dat 42 vrouwen zulk een overgewicht hadden. Grote verschillen tussen de groepen mochten er niet bestaan, daar er d.m.v. controlegroep B „gematched" was ten opzichte van de oestrogroepen aangaande dit criterium. Ten opzichte van de eerste screening was er wel een zekere vermindering van het gewicht, maar indrukwekkend was het beslist niet. Gemiddeld bedroeg de afname van het gewicht ½ kg per persoon (zie tabel 16).

Tabel 16. Verandering in gewicht tussen eerste en tweede screening.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	
overgewicht ⟩ 10 kg	9	12	16	5
gesommeerde gewichtsafname van de groep tussen 1e bepaling 1965 en 2e bepaling 1968	— 13.6 kg	— 11.6 kg	— 8.1 kg	— 8 .4 kg
gewichtstoename	4 zwaarder	6 zwaarder	10 zwaarder	4 zwaarder

b. Hartonderzoek

De verschillende ostia van het hart werden beluisterd. Wanneer er een geruis werd waargenomen werd dit geregistreerd, waarbij tevens vermeld werd waar de souffle gehoord werd en gedurende welke fase van de werking van het hart. Ook werd vermeld wanneer de aortale component duidelijk luider was dan de pulmonale component (A2 〉 P2). Uit de tabel blijkt dat in de oestrogroepen weinig geruisen te horen waren, n.l. driemaal een systolische souffle aan de punt en 1 maal een systolische souffle boven de aorta, terwijl bij de controlegroep er 9 maal aan de punt, 3 maal boven de aorta en 1 maal boven de pulmonalis een systolische souffle te beluisteren viel.

Wat luidheid van de 2de aorta toon betreft, daarin was weinig verschil tussen de beide groepen (zie tabel 17).

Tabel 17. Hartgeruisen.

hartgeruisen	Oestrogoep I	Oestrogroep II	Controle
systolische souffle a. d. apex	1	2	9
systolische souffle boven aorta	0	1	3
systolische souffle boven a. pulmonalis	0	0	1
luide of klinkende 2de aorta toon (A2 〉 P2)	12	9	24

c. Perifere vaten

In oestrogroep I waren bij twee vrouwen niet alle perifere vaten duidelijk te voelen. Dit was ook bij twee vrouwen uit de oestrogroep II het geval en bij zes vrouwen uit de controlegroep.

d. Bloeddruk

Bij de omgrenzing van het begrip hypertensie beschikken wij niet over absolute normen; zowel de systolische als de diastolische druk gedragen zich als continue variabelen, die door verschillende factoren zoals leeftijd, geslacht, ras, gewicht en lichaamsbouw worden beïnvloed. Om een zo goed mogelijke vergelijking met de gehele „Kamperfoelie"-populatie te houden, hebben we ook voor dit onderzoek drie groepen onderscheiden:

D 1. Groep I : normaal (diastolische druk minder dan 100 mm Hg.)

D 2. Groep II : licht verhoogde bloeddruk (diastolische druk 100 t/m 109 mm Hg.)
D 3. Groep III: duidelijke hypertensie (diastolische druk 110 of meer mm Hg.)

Tabel 18. Diastolische bloeddruk.

	Oestrogroep		Controlegroep		Totaal
	I	II	A	B	
$<$ 100 mm Hg.	14	15	23	6	58
100—109 mm Hg.	1	1	3	1	6
$\geqslant$ 110 mm Hg.	5	3	6	1	15
	20	19	32	8	79

Uitgaande van deze arbitraire indeling hadden 15 vrouwen een duidelijk verhoogde bloeddruk, terwijl bij 6 vrouwen een licht verhoogde bloeddruk werd gemeten.

Ook de systolische waarden zijn nader geanalyseerd.
Er werden nu vier groepen onderscheiden en wel:
S 1. Groep I : Systolische waarde beneden 160 mm Hg.
S 2. Groep II : Systolische waarde 160 t/m 179 mm Hg.
S 3. Groep III: Systolische waarde 180 t/m 199 mm Hg.
S 4. Groep IV: Systolische waarde $>$ 200 mm Hg.

Tabel 19. Systolische bloeddruk

	Oestrogroep		Controlegroep		Totaal
	I	II	A	B	
I $<$ 160 mm Hg.	5	2	8	1	16
II 160—180 mm Hg.	8	5	6	3	22
III 180—200 mm Hg.	5	6	11	4	26
IV $>$ 200 mm Hg.	2	6	7	0	15
	20	19	32	8	79

Het criterium hanterende van een systolische waarde gelijk aan of boven 180 mm Hg., werd bij ruim de helft van de vrouwen een verhoogde bloeddruk gevonden.

Gaan we uit van de diastolische waarde boven 100 mm Hg., dan hadden 21 vrouwen (ruim 26%) een verhoogde bloeddruk.
Aangezien t.a.v. de bloeddruk bij het samenstellen van de groepen „gematched" was, zijn de verschillen in de frequentie van hypertensie tussen de oestrogroepen en de controlegroep gering.

e. *Oedeem aan de onderste extremiteiten en varices*
Bij het onderzoek werd ook gelet op het aanwezig zijn van oedeem aan de benen en op het voorkomen van varices en littekens van een doorgemaakt ulcus cruris.
Het bleek dat er — zoals ook te verwachten viel — een correlatie bestond tussen het hebben van varices en enigerlei vorm van oedeem. Varices met oedeem gecombineerd kwam 16 × voor. De andere keren werd oedeem beschouwd als een teken van decompensatio cordis, terwijl één keer een actieve chronische rheumatoïde arthritis aanwezig was met oedeem om de pijnlijke enkels.

Tabel 20. Oedeem aan de onderste extremiteiten en varices.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	Totaal
oedeem	3	4	2	9
spoor oedeem	3	3	6	12
Varices	2	8	11	21

6.3. Nadere somatometrische gegevens
Verschillende veronderstellingen zijn gemaakt over het verband tussen de habitus en het voorkomen van hart- of vaatziekten.
Zo zouden mensen van het pyknische type eerder tot atherosclerose neigen dan die van het leptosome type, terwijl dit verschil op oudere leeftijd weer zou verdwijnen (Burkhardt, 1939).
We hebben ons nu afgevraagd, of alle vrouwen met cytologisch duidelijk waarneembare oestrogene activiteit na de menopauze in somatometrisch opzicht nader te karakteriseren zouden zijn. Door Vague (1969) is bij de studie van obesitas de aandacht gevestigd op de verschillen tussen mannelijk en vrouwelijk ten aanzien van skeletbouw en vetverdeling.

Het eerste aspect van deze androïde/gynoïde typering wordt gegeven door de ratio van de bi-acromiale tot de bi-cristale (= bi-iliacale) distantie.
Een hoge index is het resultaat van relatief brede schouders en smalle heupen (androïde of masculine type), terwijl een lage index het resultaat is van relatief brede heupen en smalle schouders (gynoïde of feminine type).
Daar obesitas enigermate predisponeert tot aandoeningen van hart en vaten is ook een onderzoek van de dikte van huidplooien verricht. Seltzer (1969) heeft aangetoond, dat de triceps huidplooidikte het beste enkelvoudige criterium van vetzucht is voor klinisch en algemeen gebruik.
In navolging van andere studies (Keys et al., 1969) hebben we de som van de huidplooidikte boven de m.triceps en boven de punt van de scapula gebruikt als maat van de hoeveelheid subcutaan vet. Zowel de triceps als de scapula waarden vertonen een zeer hoge correlatie met de som van een grote gestandaardiseerde serie huidplooidiktes.

6.3.1. *Methodiek*
Alle huidplooien werden met de huidplooimeter van Harpenden links gemeten en wel boven de m.triceps en de m.subscapularis.

a. triceps:
Het midden werd bepaald van de denkbeeldige lijn getrokken van acromion en olecranon. Vanuit dit punt werd loodrecht op die lijn achterwaarts gemeten ¼ van de omtrek van de bovenarm. Op dit punt werd de huidplooi gemeten. De markering van de meetpunten gebeurde door de praktijkassistente mevr. Bijdevaate-v. d. Linde. Daarna werden de huidplooien tweemaal gemeten. De tweede meting werd door de praktijkassistente verricht. Bij verschillen groter dan 7 mm werd opnieuw gemeten. Anders gold de meting van de eerste onderzoeker.

b. subscapularis
De huidplooi werd gemeten 2 cm onder de punt van de scapula.

Tijdens dit onderzoek werden tevens met een bekkenpasser de biacromiale en de bicristale distanties bepaald. Teneinde een zo betrouwbaar mogelijk oordeel te krijgen werden de metingen door huisarts en praktijkassistente onafhankelijk van elkaar gedaan.

6.3.2. *Resultaten*

a. Huidplooimetingen
triceps:

Oestrogroep I : gemiddeld: 19,5 mm.
Oestrogroep II : gemiddeld: 20,4 mm.
Controlegroep A: gemiddeld: 19,6 mm.
Controlegroep B: gemiddeld: 20,8 mm.

Σskinfold: (triceps + subscapularis).

Oestrogroep I : gemiddeld: 42,9 mm.
Oestrogroep II : gemiddeld: 42,8 mm.
Controlegroep A: gemiddeld: 41,9 mm.
Controlegroep B: gemiddeld: 44,4 mm.

Op grond van de „matching" is er niet veel verschil tussen de verschillende groepen. Het blijkt weer, dat de controlegroep B de controlegroep in toto beter vergelijkbaar heeft gemaakt met de oestrogroepen. Deze waarden komen vrij goed overeen met die, welke de Wijn (1970) vermeldt. Hij geeft als gemiddelde tricepshuidplooiwaarde bij vrouwen van 60-74 jaar aan: 20,5 mm., terwijl hij als som van de triceps en subscapularis bij dezelfde leeftijdsgroep 44,5 mm vindt.
Zoals te verwachten was, blijkt ook uit fig. F dat er tussen het lichaamsgewicht en de tricepshuidplooidikte een positieve correlatie bestaat ($r = + 0.43$ $P < 0.01$; zie correlatie matrix).

b. Biacromiale-bicristale distantie.
Verhouding hiertussen is: a/c ratio:
Oestrogroep I : 1.12
Oestrogroep II: 1.13
Controlegroep (A + B): 1.15

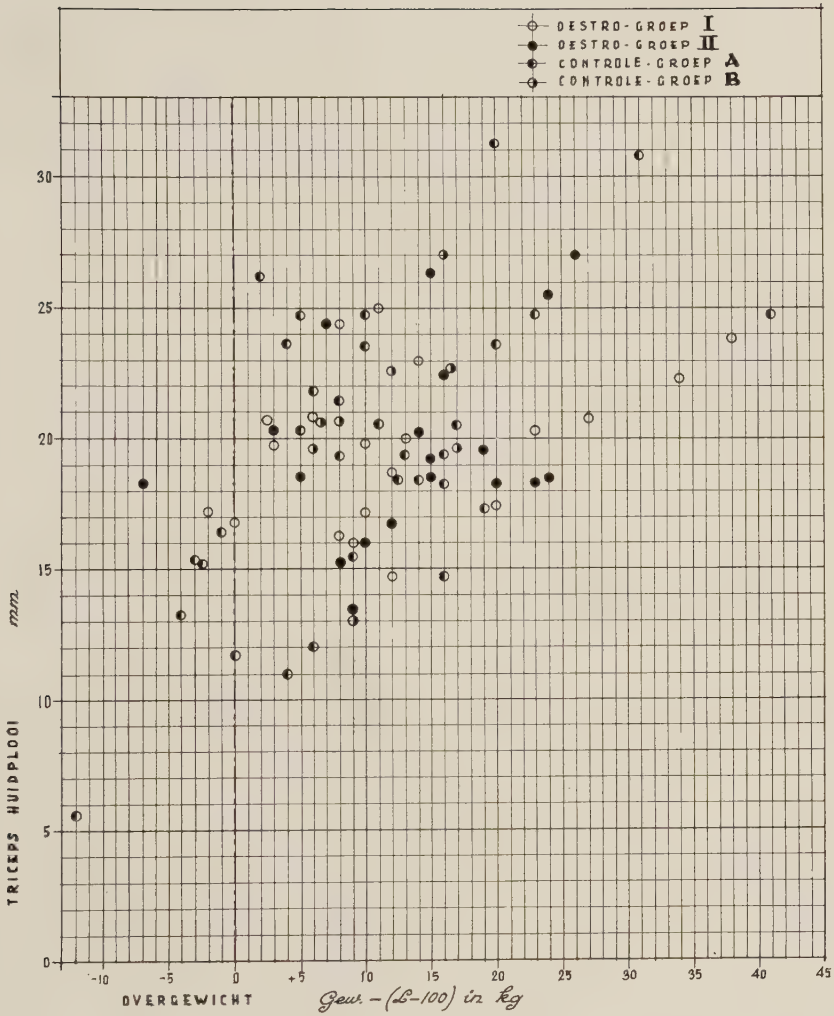


Fig. F. *Verhouding triceps huidplooi en overgewicht bij vrouwen in de postmenopauze, verdeeld in 4 groepen. De controlegroep (A + B) is gedeeld (controlegroep A en controlegroep B) weergegeven.*

Ook is de a/c ratio bepaald van hen, die cytologisch continue oestrogene activiteit vertoonden na de menopauze (scoregetal $\geqslant 24$); deze bleek gelijk te zijn aan die van oestrogroep I nl. 1.12. Veel verschillen waren er tussen de groepen niet, hoewel de vrouwen uit oestrogroep I wel de laagste a/c ratio hadden, d.w.z. dat ze relatief smallere schouders en bredere heupen hadden en relatief duidelijker tot het gynoïde type behoorden.

7.1. Inleiding

Het gebruik van electrocardiogrammen in epidemiologische studies is aanvankelijk een bron van grote verwarring geweest. (British Medical Journal 1964). Zowel „inter"- als „intra" observer errors waren talrijk. (Higgins en Cochrane, 1963). De grootste onzekerheid en onduidelijkheid ontstond, wanneer de electrocardiografische bevindingen slechts beschreven werden in klinische termen als angina pectoris, myocard infarct, etc.

Het is duidelijk dat voor het vergelijken van E.C.G.'s van verschillende bevolkingsgroepen er naast standaardisatie van uitvoering ook eenheid in beoordeling moet zijn, waarbij het vooral gaat om het kwantificeren van de E.C.G.-bevindingen en niet primair om de kwalitatieve beoordeling daarvan.

De Minnesota Code nu is een poging om een bruikbaar raam te creëren voor objectieve vergelijking van de E.C.G.-bevindingen. Ze beperkt zich tot die „items" die van meer of minder diagnostisch belang zijn, en over welker betekenis een grote mate van overeenstemming aanwezig is (Blackburn et al., 1960).

Uit verschillende onderzoekingen is gebleken dat deze code voor vergelijkend onderzoek goed bruikbaar is en dat de beoordeling in tegenstelling tot vroeger, toen deze een overwegend subjectief karakter droeg, sterk aan objectiviteit heeft gewonnen. Bovendien is de uniformiteit er sterk door bevorderd.

Zoals bij elke pas ontwikkelde onderzoek-techniek het geval is, bleken er ook aan deze code enkele onvolkomenheden te kleven (de Soto-Hartgrink, 1968).

Daarom is in 1966 een nieuwe versie van de code verschenen. Bij ons onderzoek is de oorspronkelijke publicatie van Blackburn (1960) aangehouden; voor de onderlinge vergelijking van de groepen in ons onderzoek zijn de wijzigingen niet van essentieel belang.

7.2. Methodiek

Ook bij ons onderzoek is gestreefd naar standaardisatie van registratie en beoordeling.

Als electrocardiograaf werd gebruikt een Cardiopan 571, waarvan de loopsnelheid op het papier 25 mm per seconde bedraagt en waarop één milivolt een uitslag van 10 mm geeft.

De electrocardiogrammen werden geklassificeerd volgens de Minnesotacode (code for resting electrocardiograms).

De gebruikelijke 12 afleidingen werden afgenomen.

a. drie bipolaire extremiteiten afleidingen (I, II, III).
b. drie unipolaire extremiteiten afleidingen (AVR, AVL, AVF).
c. zes unipolaire praecordiale afleidingen (V1 t/m V6).

De electrocardiogrammen die duidelijke afwijkingen vertoonden of moeilijk te beoordelen waren zijn overgemaakt in het R.-K. Ziekenhuis te Zwolle.

Bij het maken van de electrocardiogrammen en mede beoordelen daarvan werd ons bereidwillige hulp verleend door collega R. J. Coers, destijds internist te Kampen, en collega Dr. R. M. van Deth, cardioloog te Zwolle, terwijl Prof. Dr. F. L. Meijler te Utrecht zo bereidwillig was de electrocardiogrammen kritisch te beoordelen en ons nader te adviseren.

De codenummers die in ons onderzoek voorkomen, hebben de volgende betekenis:

	Q en QS patroon	*Afleiding*
I 1:	praktisch zeker pathologisch („infarct Q").	I, II, III, AVL, AVF, V1-V6
2:	Q minder pathologisch dan I1.	I, II, III, AVL, AVF, V2-V6
	Asdeviatie	
II 1:	asdeviatie naar links wordt beschouwd als een „niet specifieke" bevinding, die een myocardaandoening doet vermoeden.	I, II, III

	2: asdeviatie naar rechts wordt gewoonlijk geassocieerd met hypertrophie van de rechter ventrikel.	I, II, III
	Hoge R-toppen	
III	1: type links duidt op hypertrophie van de linker ventrikel. De criteria voor linker ventrikel hypertrophie worden hier volledig gebaseerd op hoge R-toppen in geselecteerde afleidingen.	R 〉 25 mm, V5-V6 R 〉 20 mm, I, II, III, AVF R 〉 12 mm, AVL
	2: type rechts duidt op hypertrophie van de rechter ventrikel.	V1
	ST-daling	
IV	1: slaat op een ernstige ST-daling van 1 mm of meer.	I, II, AVL, AVF, V1-V6
	2: slaat op een ST-daling, die minder ernstig is dan IV. 1. (0.5 mm — 0.9 mm).	I, II, AVL, AVF, V1-V6
	Negatieve T-toppen	
V	1: betreft een negatieve T-top van 5 mm of meer, die als een aanduiding van een ernstige ischaemie van het myocard beschouwd wordt.	I, II, AVL, AVF, V2-V6
	2: betreft een negatieve T-top van 1-5 mm.	I, II, V2-V6
	3: betreft een horizontale of bifasische T („flat or small diphasic"), negatieve phase minder dan 1 mm.	I, II, V3-V6

Ventriculaire geleidingsstoornis

VII 1: Wijst op linker bundeltak-block (LBBB). I, II, III, AVL, V5-V6

2: Wijst op rechter bundeltak-block (RBBB). I, II, III, V1

3: incompleet rechter bundeltak-block. V1

4: intraventriculair block. I, II, III

VIII 1: Voortijdige slagen.

2: Ventriculaire tachycardiën (〉 100 / min.).

3: atrium fibrilleren.

7: sinustachycardie (〉 100 / min.).

7.3. Resultaten

Tabel 21. E.C.G. bevindingen.

		Code	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegr.	Totaal
geen afwijkingen		blank	12	11	24	47
Q en QS patroon	I	— 1	—	—	—	—
		— 2	1	1	3	5
Asdeviatie links	II	— 1	2	3	4	9
rechts		— 2	—	1	—	1
Hoge R-toppen	III	— 1	2	4	3	9
		— 2	—	—	—	—
ST-daling	IV	— 1	5	3	6	14
		— 2	1	—	2	3
		— 3	—	—	—	—
Negatieve T-toppen	V	— 1	1	1	—	2
		— 2	2	—	—	2
		— 3	—	2	2	4
Ventriculaire	VII	— 1	1	—	—	1
geleidingsstoornissen		— 2	—	—	—	—
		— 3	—	1	—	1
Aritmiën	VIII	— 1	1	—	1	2
		— 3	2	—	1	3
		— 7	1	—	3	4
Totaal			19	16	25	55

N.B. Er zijn uiteraard meer afwijkingen dan electrocardiogrammen wegens multipele pathologie in het E.C.G.

Uit nevenstaande blijkt dat er geen grote verschillen zijn tussen de verschillende groepen wat afwijkingen in het electrocardiogram betreft. Er bevinden zich in de oestrogroepen zelfs iets meer (nl. 35) en ernstiger afwijkingen dan in de controlegroep.
De afwijkende Q-toppen, die volgens de geconsulteerde klinici mogelijk op doorgemaakte infarcten berusten, komen iets meer voor in de controlegroep (3 versus 2). Linker asdeviatie (— 30°) wordt bij de oestrogroepen 5×, en bij de controlegroep 3× genoteerd. Hypertrophie van de linker ventrikel vinden we 6× bij de oestrogroep en 3× bij de controlegroep.
ST-daling wordt 8× bij de oestrogroep en 6× bij de controlegroep gevonden, en dit geldt dan voor de ernstige ST-daling (IV, 1).
Er zijn 2× negatieve T-toppen van 5 mm of meer in de oestrogroep en geen in de controlegroep. Ventriculaire geleidingsstoornissen worden alleen in de oestrogroepen aangetroffen, terwijl aritmiën praktisch gelijkelijk over de groepen verdeeld zijn, behalve dat sinus-tachycardie (> 100 / min.) meer in de controlegroep gezien wordt.

Door het regionaal bureau voor Europa van de Wereld-Gezondheids-Organisatie worden twee zekerheidsgraden van ischaemische hartziekten (I.H.D.) onderscheiden, nl.: „probable I.H.D." en „possible I.H.D."
De groepen I_1, I_2 en VII_1 vormen de belangrijkste groep van „probable I.H.D." terwijl de groepen I_3, IV_{1-2} en V_1-V_3 als „possible I.H.D." beschouwd worden.
Ook wij hebben de vrouwen met deze „items" zo geklassificeerd en vonden de volgende uitkomst.

Tabel 22. Ischaemische hartziekten (I.H.D.)

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegr.
Probable I.H.D. I_1, I_2 of VII_1	2	1	3
Possible I.H.D. I_3, IV_{1-2} of V_1-V_3	5	5	8
Geen aanwijzing voor I.H.D.	13	13	29

Ook nu komen we niet tot een gunstiger beoordeling bij de vrouwen van de oestrogroepen in vergelijking met de controlegroep.

Niet onvermeld mag blijven dat door het maken van deze electrocardiogrammen er drie afwijkingen aan het licht kwamen, die aan de huisarts onbekend waren en voor de desbetreffende vrouwen van belang (de Beus, 1969; Meijler, 1970: Deltaplan).

a. Coronairsclerose en extrasystolie (onder behandeling wegens hypertensie).
b. oud achterwand infarct.
c. postero-lateraal infarct.

Deze vrouwen worden uiteraard door ons nu geregeld gecontroleerd onder medebehandeling van de internist.

8.1. Inleiding

Bij een volledig cardiovasculair onderzoek behoort ook een röntgenologisch onderzoek van het hart, dat een indruk geeft over vorm en grootte van het hart en de grote vaten.
Met behulp van percussie kan men weliswaar een indruk van de hartgrootte krijgen, doch deze methode is vooral bij vrouwen met overgewicht veel minder betrouwbaar.
De foto kan ons bovendien een indruk geven over de aorta (bijv. elongatie) en over eventuele kalkafzetting daarin; een sterk verbrede vaatsteel moet bij vrouwen uit deze leeftijdsgroep als een uiting van atherosclerose beschouwd worden.

8.2. Methodiek

Met een Odelca-camera werd een kleinbeeld foto van de thorax gemaakt (10/10). De afstand film-focus bedroeg altijd 1 m. De maximale afstand, die met dit toestel bereikbaar was, bedroeg 1.20 m.

> N.B. De beoordeling van de corgrootte geschiedt bij voorkeur bij een filmfocus afstand van 2 meter, doch dit was om practische redenen moeilijk te realiseren. Voor de onderlinge vergelijking van de groepen heeft dit geen consequenties.

De foto's werden gemaakt en beoordeeld door collega Offringa, longarts van het consultatiebureau voor tuberculosebestrijding te Kampen. Er werd gelet op:

A. de grootte van het hart.
   Deze werd in klassen ingedeeld en wel:
   1. normale grootte.
   2. matig vergroot.
   3. vergroot.

Nadat de grootte van het hart door de longarts in klinische termen was beoordeeld, werd deze door de auteur gemeten, en wel als volgt:
Mr is de afstand van het uiterst rechts gelegen punt van de hartschaduw tot de mediaanlijn.
Ml de afstand van het uiterst links gelegen punt tot de mediaanlijn.
Mr + Ml is de breedte van de hartschaduw. Een maatstaf voor de hartgrootte is de verhouding van de breedte der hartschaduw tot de basale thorax breedte: cor/thorax ratio.
De basale thoraxbreedte is gemeten door het midden van de diafragmakoepel.
Hoewel enigszins afhankelijk van de techniek is als normale grootte aangenomen, wanneer de cor/thorax ratio $< \frac{1}{2}$ was. Bedroeg deze $\frac{1}{2}$-$\frac{2}{3}$ dan werd het hart als matig vergroot beschouwd, terwijl bij een ratio van $> \frac{2}{3}$ van een vergroot hart gesproken kon worden.
Tenslotte zijn de gemeten en klinisch beoordeelde waarden nog ter vergelijking naast elkaar geplaatst.

B. De configuratie en hoedanigheid van de aorta.
   1. normaal.
   2. vergrote aortaknop.
   3. kalk in aorta.

C. De aanwezigheid van een brede vaatsteel.

8.3. Resultaten

Volgens de geschatte waarden waren er in de oestrogroepen 8 vrouwen met een vergroot hart, tegen slechts 3 vrouwen in de controlegroep. In de groep van vrouwen met een matig vergroot hart waren er in de oestrogroepen en controlegroep resp. 4 en 7 vrouwen.
Als we de gemeten waarden bekijken, waren er bij de oestrogroepen geen vrouwen met een vergroot hart (cor/thorax ratio $> \frac{2}{3}$), en in de controlegroep 4. Alle 4 vrouwen kwamen uit controlegroep A. Een matig vergroot hart hadden in de oestrogroepen 20 en in de controlegroep 16 vrouwen. Zoals uit de onderstaande opstelling van de resultaten blijkt, is er niet veel verschil tussen de groepen.

A. De grootte van het hart

a. De röntgenologisch geschatte grootte van het hart.

	normaal	matig vergroot	fors vergroot
oestrogroep I	15	1	4
oestrogroep II	12	3	4
totaal	27	4	8
controlegroep A	24	7	1
controlegroep B	6	0	2
Totaal	30	7	3

b. De gemeten grootte van het hart

cor/thorax ratio	$< 1/2$	$1/2$-$2/3$	$> 2/3$
oestrogroep I	13	7	0
oestrogroep II	6	13	0
totaal	19	20	0
controlegroep A	17	11	4
controlegroep B	3	5	0
totaal	20	16	4

Een zelfde beeld tussen de verschillende groepen krijgen we bij de beoordeling van de aorta. Een vergrote aortaknop zien we 3× bij de oestrogroepen en 2× bij de controlegroepen, en kalk in de aorta 3× in de oestrogroepen en 1× bij de controlegroepen.

B. Configuratie en hoedanigheid van de aorta.

	normaal	vergrote aortaknop	kalk in de aorta
oestrogroep I	18	1	1
oestrogroep II	15	2	2
controlegroep A	31	1	0
controlegroep B	6	1	1

C. Brede vaatsteel

Deze werd in de oestrogroep I 6× gevonden, in oestrogroep II 4× en in de controlegroep (A + B) resp. 5 en 2 maal.

Als conclusie mogen we stellen, dat bij de röntgenologische beoordeling van het hart zeker geen tendens bestaat, die wijst op minder afwijkingen bij de oestrogroepen.
Bij de klinische beoordeling is eerder een tendens waarneembaar naar meer afwijkingen. Bij exacte meting werd dit verschil niet gevonden.

9.1. Inleiding

De belangrijke onderzoekingen van de groepen van Gofman en Fredrickson hebben de relatie tussen atherosclerose en de aanwezigheid van vetachtige stoffen in het bloed duidelijk aangetoond. De groep der vetachtige stoffen — lipiden — omvat ware vetten en lipoïden. Onder lipiden worden al die stoffen verstaan, die op grond van hun fysische eigenschappen in één groep kunnen worden gerangschikt (onoplosbaar in water, maar oplosbaar in organische oplosmiddelen). De lipoïden omvatten fosfolipoïden, cholesterol en cholesterolesters terwijl uit de groep van de ware vetten triglyceriden en de vrije vetzuren voor ons van belang zijn.

Deze bestanddelen circuleren niet als vrije moleculen in het bloed, maar zijn met α- of β-polypeptiden in bepaalde vaste verhoudingen aan elkaar verbonden en vormen zo de groep van de lipoproteïnen. Door de binding in lipoproteïnecomplexen worden de vetten in waterig milieu in oplossing gehouden.

Door gebruik te maken van de electrische lading van de eiwitgroepen kan men de liproproteïnen met behulp van electroforese scheiden. Er ontstaan dan vier fracties, die benoemd worden naar de serum eiwitfracties met overeenkomstige loopsnelheid: α-lipoproteïnen, β-lipoproteïnen, prae-β-lipoproteïnen en de chylomicronen. Deze laatsten worden op de opbrengplaats teruggevonden.

Gebruik makend van het verschil in „density" van de lipoproteïnedeeltjes krijgt men door scheiding in een ultracentrifuge ook weer vier fracties, die nagenoeg corresponderen met de electroforetisch verkregen fracties. De lipoproteïnen, die soortgelijk zwaarder zijn dan een bepaalde zoutoplossing met een s.g. van 1.063, dat als medium dienst doet, noemt men de „high density" lipoproteïnen (HDL).

De lipoproteïnen, die lichter zijn dan dit medium, en onder invloed van het centrifugaalveld naar de vloeistofmeniscus toe bewegen

noemt men de „low density" lipoproteïnen (LDL). Deze laatste groep wordt nog weer in subgroepen onderverdeeld op basis van de flotatiesnelheid, uitgedrukt in Svedberg-eenheden. De „high density" lipoproteïnen (HDL), die corresponderen met de electroforetisch als α-fractie bekend staande, bevatten de meeste fosfolipoïden.
De „low density" lipoproteïnen (LDL) of β-fractie bevatten het meeste cholesterol, terwijl de „very low density" lipoproteïnen (VLDL) of prae-β-fractie de meeste triglyceriden bevatten, evenals de chylomicronen, die voor 80% of meer uit triglyceriden bestaan. Door het bepalen van de concentraties fosfolipoïden, cholesterol en triglyceriden kan men dus reeds een duidelijke indruk krijgen welke fractie verhoogd aanwezig is, vooral wanneer één daarvan duidelijk verhoogd is. Zo mag men bijv. bij een aanzienlijk verhoogd triglyceride-gehalte van het serum een stijging van de prae-β-fractie verwachten (zie tabel).

Tabel 23. Transport van bloedlipiden en een klassificatie in lipoproteïnen.

	papier electrophorese	densiteit	sf.	totaal cholesterol	fosfo-lipoïden	trigly-ceriden	proteïne gehalte
1	albumen gebonden vrije vetzuren (FFA)						
2	fosfolipoïde-proteïne complexen	〉 1.21 (very high)					
3	α-lipoproteïne (HDL)	1.063-1.21 (high)		18	30	2	45-55
4	β-lipoproteïne (LDL)	1.019-1.063 (low)	0-12	43	22	10	20-25
		1.006-1.019 (low)	12-20				
5	prae-β-lipoproteïne (VLDL)	〈 1.006 (very low)	20-400	18	26	44	
			〉 400	18	18	54	10-15
6	Chylomicronen	〈 1.006	400 +	2	3	92	0.5-2.5

Ontleend aan Davidsohn en Henry (Clinical Diagnosis by laboratory methods, 1969)

Bovendien zien we uit bovenstaande tabel heel duidelijk, dat de β-fractie, die de zgn. „low density" lipoproteïnen bevat, veel cholesterol en weinig eiwit bevat, terwijl deze verhouding in de α-fractie, die de „high density" lipoproteïnen bevat, juist omgekeerd is. Een hoger

β/α-quotiënt wordt wel beschouwd als een aanwijzing voor een grotere kans op het ontstaan van atherosclerose, vooral van de coronairvaten. Hoewel de plasmalipiden bestaan uit vrije vetzuren, triglyceriden, fosfolipoïden, cholesterol en cholesterolesters, neemt men over het algemeen aan, dat als „vracht" slechts vrije vetzuren en triglyceriden beschouwd kunnen worden, terwijl de rest der vetachtige stoffen als vehikulum van deze „vracht" gezien moet worden (F. P. Stapert, 1970).

Over het lipidenpatroon van het bloed dat predisponeert voor coronairsclerose, is veel onderzoek verricht. Bij het onderzoek te Framingham is na een observatieperiode van 8 jaar gevonden, dat bij mannen van 30-59 jaar de kans om een myocardinfarct te krijgen beduidend (7×) hoger was bij een cholesterolgehalte van meer dan 260 mg% dan bij hen, die een cholesterolgehalte hadden van minder dan 220 mg%; van Buchem (1964, 1967) vond duidelijke aanwijzingen dat het risico van het ontwikkelen van een coronair-aandoening verhoogd is bij een verhoogd cholesterolgehalte. Doch, zo schrijft hij verder, het cholesterolgehalte is slechts één van de factoren die bevorderend werken.
Masarei et al. (1971) vonden bij hun onderzoek, dat de β-lipoproteïnen (uitgedrukt als een percentage van het totaal lipoproteïnegehalte) sterk correleren met het cholesterolgehalte, terwijl de prae-β-lipoproteïnen met het triglyceridegehalte correleren. Hij meent dan ook dat het lipoproteïnepatroon geen grotere betekenis heeft met betrekking tot coronairaandoeningen dan het cholesterol- en triglyceridegehalte. Tevens vond hij, dat alleen het triglyceridegehalte significant hoger was bij hen, van wie met enige zekerheid de diagnose op een coronairlijden gesteld kon worden.

9.1.1. *Oestrogenen*
Gofman vond, dat de β- en prae-β-lipoproteïnen verhoogd waren bij personen lijdende aan atherosclerose met of zonder hartinfarct. Het verband tussen een verhoogde concentratie VLDL in het serum en atherosclerotische complicaties, (waaronder het myocardinfarct de belangrijkste plaats inneemt), werd voornamelijk gevonden in de leeftijdsgroep beneden de 50 jaar, en kan dus niet zonder meer op de oudere

groepen toegepast worden. Dit neemt niet weg, dat bepaling van de serumlipiden in ons onderzoek van belang kan zijn, daar de lage mortaliteit aan hart- en vaataandoeningen bij vrouwen onder meer toegeschreven wordt aan het „verlagend" effect van de oestrogenen op de serumlipiden. De rol van de geslachtshormonen bij de regulering van het transport van de lipiden en de samenstelling van de bloedlipiden vereist daarom nauwkeurig onderzoek.

Specifieke veranderingen in serumlipoproteïnesamenstellingen worden veroorzaakt door toediening van geslachtshormonen. Hormonale verschillen tussen mannen en vrouwen en tussen vrouwen vóór en na de menopauze zijn evident.

Even evident zijn de verschillen tussen mannen en vrouwen en tussen vrouwen voor en na de menopauze wat betreft hun serumlipiden en hun lipoproteïnepatroon.

Mannen en vrouwen na de menopauze verschillen van vrouwen vóór de menopauze hierin, dat de laatsten minder lipiden hebben in de vorm van VLD lipoproteïnen, wat bijdraagt tot het lagere triglyceridegehalte in hun bloed.

Bij postmenopauzevrouwen is meer lipide aanwezig in α- en β-lipoproteïne fracties, wat betekent, dat het lipidegehalte van alle lipoproteïne fracties toeneemt met de leeftijd van de vrouwen, wat op zijn beurt resulteert in een relatief hoog cholesterol-, fosfolipoïde- en triglyceridegehalte.

De vraag blijft nu of dit verschil in serumlipiden en lipoproteïnepatroon alleen verklaard kan worden door ovariële activiteit en aanwezigheid van oestrogenen. Oestrogeentoediening aan postmenopauzevrouwen verandert hun lipoproteïnepatroon n.l. niet in dat van vrouwen van voor de menopauze.

Oestrogeentoediening geeft een toename van de α- en VLD lipoproteïnelipiden, waardoor een stijging plaatsvindt van de triglyceride en fosfolipoïde spiegels.

Hun invloed op het cholesterolgehalte is variabel, afhankelijk van de toename resp. afname of het gelijkblijven van de β-lipoproteïnen.

De toename van de α-lipoproteïnelipiden draagt voornamelijk bij tot een verhoging van het fosfolipoïde gehalte.

De afname van de β-lipoproteïnelipiden betreft hoofdzakelijk choles-

terol, maar deze afname wordt enigszins gecompenseerd, doordat het α-lipoproteïnegehalte stijgt.
Uit de onderzoekingen van Furman mag men concluderen, dat oestrogenen het cholesterolgehalte van de α-lipoproteïnedeeltjes verminderen ten opzichte van het fosfolipoïde- en eiwitgehalte, en een toename geven van de concentratie van α-lipoproteïnedeeltjes in het serum.
Of deze door oestrogenen veroorzaakte veranderingen in het serumlipide- en lipoproteïne-patroon geacht kunnen worden een profylactische invloed t.a.v. atherosclerose te hebben, is nog niet duidelijk.
Het kan zijn, dat de toegenomen concentratie van kleine zware proteïne-rijke α-lipoproteïnedeeltjes een stabiliserende werking hebben op de grote triglyceride- en cholesterolrijke VLD lipoproteïnen. Immers wanneer deze ontbreken vallen de onstabiele prae-β-lipoproteïnen gemakkelijk uiteen, waardoor vetstapeling in de weefsels en in de vaten kan ontstaan (R. H. Furman, 1969).

9.1.2. *Androgenen*
Het effect van androgenen op de bloedlipiden is tegengesteld aan die van de oestrogenen. Androgenen verlagen de concentratie van α- en VLD lipoproteïnen, terwijl deze door oestrogenen juist worden verhoogd. Het effect van androgenen op de β-lipoproteïnen is niet constant, evenmin als dat van de oestrogenen. Daar androgenen de concentratie α-lipoproteïnen doen dalen, en deze fractie rijk is aan fosfolipoïden, vermindert het serum- fosfolipoïdgehalte relatief meer dan het cholesterolgehalte.
Het voornaamste effect van androgenen op de bloedlipiden is wel de afname van de triglycerideconcentratie door vermindering van de VLD lipoproteïnen.

9.2. Methodiek
Eenmaal in de twee weken werd van vier vrouwen om 10 uur 's morgens 2 buizen bloed afgenomen. Ze hadden omstreeks 8 uur een licht ontbijt gehad.
Voor de bepaling van de lipoproteïnen werd het bloed in een EDTA-buis opgevangen, zodat het bloedplasma door centrifugeren kon worden verkregen. Dit gebeurde door ons in het laboratorium in het

ziekenhuis te Kampen. Het plasma werd afgepipeteerd, en vervolgens gekoeld naar Utrecht verzonden, daar de prae-β-lipoproteïnen thermo labiel zijn. Hiervoor was een speciaal verzendkistje met goed geïsoleerde wanden vervaardigd, dat door middel van glycol minstens 24 uur koel gehouden werd.
Van de andere buis bloed werd het serum afgedraaid, gepipeteerd en tegelijk met het plasma verzonden.
De volgende bepalingen werden verricht:

a. serum cholesterol.
   Volgens Zurkowski, (1964).
b. triglyceriden in serum.
   Volgens voorschrift firma Boehringer.
c. fosfolipoïden in serum.
   Volgens Connesty et al., (1961).
d. α-lipoproteïnen.
   β-lipoproteïnen.
   Volgens MacDonald en Ribeiro, (1959).
e. prae-β-fractie van de lipoproteïnen.
   Volgens Fredrickson et al., (1967).

9.3. Uitkomsten

	Oestrogroep I			Oestrogroep II			Controlegroep			Continue post-menopauze-oestrus		
		S.D.	L/H		S.D.	L/H		S.D.	L/H		S.D.	L/H
gemiddeld cholesterol gehalte	2.70	0.54	1.90/3.90	2.62	0.29	2.0 / 3.2	2.46	0.36	1.6 / 3.3	2.69	0.46	1.9 / 3.5
gemiddeld fosfolipoïd gehalte	2.61	0.49	1.3 / 3.5	2.67	0.33	2.2 / 3.3	2.50	0.42	1.3 / 3.5	2.75	0.40	2.0 / 3.5
gemiddeld triglyceride gehalte	2.21	0.83	1.2 / 4.1	1.86	0.62	1.5 / 3.1	1.63	0.90	0.7 / 4.5	1.96	0.46	1.4 / 3.0
gemiddeld percentage β-lipoproteïne	79 %	5.8	63 / 89	77 %	6.0	63 / 88	77 %	6.2	63 / 89	78 %	5.6	63 / 84

Tabel 24. De uitkomsten van de bepaling van de bloedlipiden met vermelding van standaarddeviatie (S.D.) en laagste en hoogste waarden (L en H). Het cholesterol-, fosfolipoïd- en triglyceride gehalte is vermeld in gr/liter.

Cholesterolgehalte: zie fig. G.
Zoals uit bovenstaande gegevens blijkt, is het cholesterolgehalte zowel van de oestrogroep I als van de oestrogroep II iets hoger dan van de controlegroep, maar de verschillen zijn niet significant. Ook zij, die een continue oestrus vertonen hebben een hogere cholesterolspiegel.

Fosfolipoïdgehalte: zie fig. H.
Hier zien we dezelfde tendens, n.l. een iets hoger fosfolipoïdgehalte bij de oestrogroepen dan bij de controlegroep, terwijl de vrouwen met continue oestrus het hoogste fosfolipoïdgehalte hebben.

Triglyceridegehalte: zie fig. I.
Het triglyceride blijkt dus hoger te liggen bij de oestrogroepen dan bij de controlegroep. Hetzelfde geldt voor de vrouwen met een continue-oestrus.

Percentage β-lipoproteïnen: zie fig. J.
Er blijkt nagenoeg geen verschil te zijn tussen de percentages α en β-lipoproteïnen bij de verschillende groepen. M.a.w. de β/α-ratio is bij alle groepen gelijk.

Prae-β-lipoproteïnen:

Tabel 25. Aantal vrouwen met normale, duidelijke of zware band bij de verschillende groepen.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	Continue post-menopauze-oestrus
normaal	11	12	28	8
duidelijke band	6	5	6	5
zware band	3	2	6	2

N.B. Normaal is geen band of een zwakke band.

In de oestrogroepen zien we meer vrouwen met duidelijke of zware band dan in de controlegroepen (16 versus 12), terwijl de vrouwen met continue oestrus bijna voor de helft een duidelijke band vertonen (46%). Dit percentage bedraagt 30% voor de controlegroep.
Algemene conclusie: de oestrogroepen hebben geen gunstiger bloedlipidenpatroon dan de controlegroep t.a.v. atherosclerose.

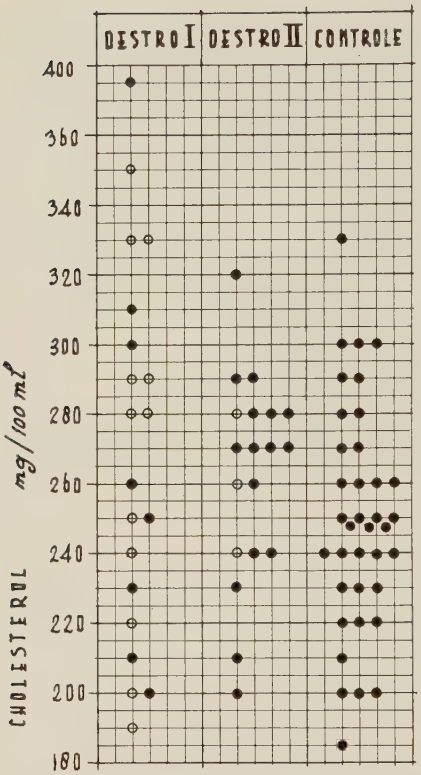


Fig. G. *Het cholesterolgehalte van de onderzochte vrouwen, onderverdeeld in drie groepen.*
N.B. *Open stip: vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus. (scoregetal ⩾ 24).*

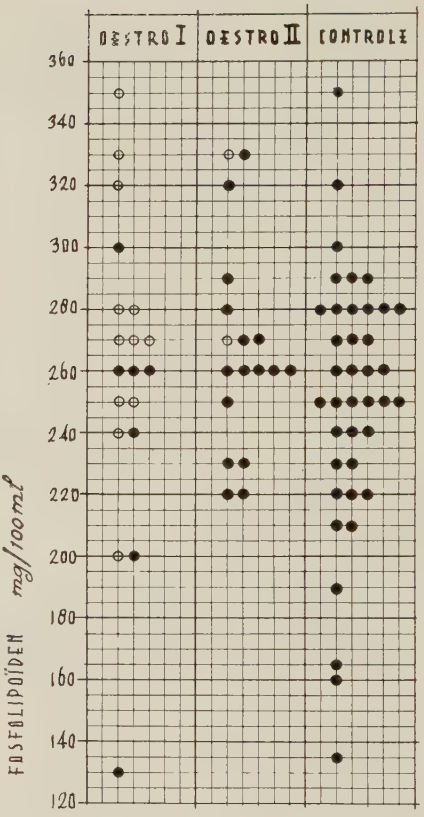


Fig. H. *Het fosfolipoïdgehalte van de onderzochte vrouwen onderverdeeld in drie groepen.*

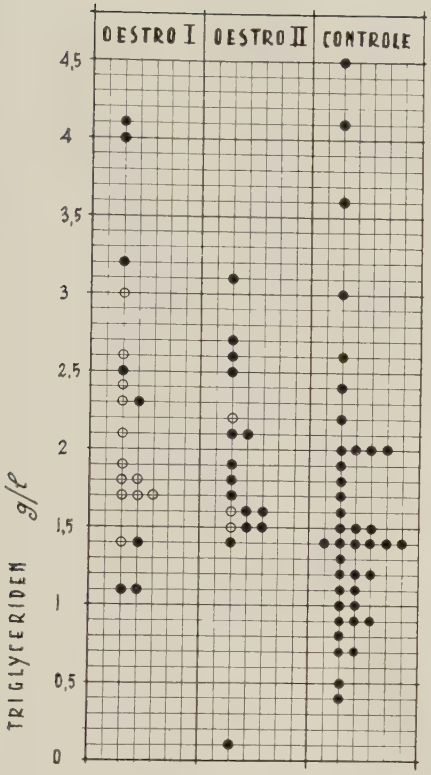


Fig. I. *Het triglyceridegehalte van de onderzochte vrouwen, onderverdeeld in drie groepen.*

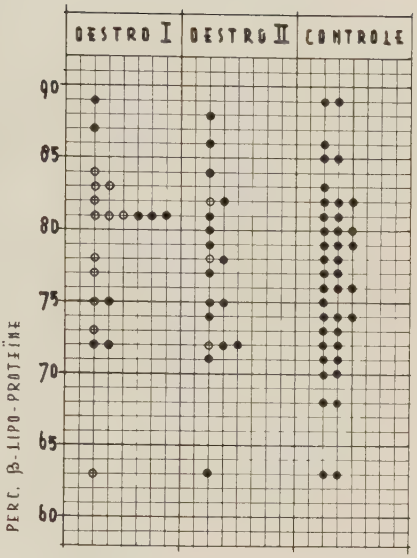


Fig. J. *Het percentage* β-*lipoproteïnen van de onderzochte vrouwen, onderverdeeld in drie groepen.*

9.4. Voedingsanamnese

Daar tot de veelheid van factoren, die bij de aetiologie van atherosclerose betrokken zijn ook de voeding behoort, hebben we tevens een voedingsanamnese opgenomen, om te zien of de vrouwen uit de verschillende groepen ook goed vergelijkbaar zijn wat hun voedingsgewoonten betreft.

Daarbij is uiteraard voornamelijk gelet op die voedingsstoffen die rijk aan dierlijke vetten en cholesterol zijn.

De volgende vragen werden o.a. gesteld:

a. Gebruikt u elke dag een ei;
   zo nee, hoeveel dan per week.
b. Gebruikt u elke dag melk;
   zo ja, hoeveel.
   Gebruikt u elke dag pap.
c. Waarmee besmeert u uw boterham:
   1. roomboter
   2. margarine
   3. becel
   4. halvarine
d. Waarmee belegt u uw boterham:
   1. kaas
   2. vleeswaren: mager/vet
   3. zoet
e. welk vlees neemt u:
   1. rund: mager/vet
   2. varken: mager/vet
f. Welk soort vet gebruikt u voor het bakken en braden.

Resultaten

a. Gebruik van ei:
   Bijna de helft van de vrouwen gebruikt 1 ei per dag.
   Verschillen tussen de groepen waren er nauwelijks.
b. Gebruik van melk en melkproducten, zoals yoghurt-vla-pudding:

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep
melk; minstens 1 beker per dag	6	3	17
melkproducten	3	4	6

In de controlegroep werd duidelijk meer melk gebruikt. Koffiemelk werd door bijna allen gebruikt (3 niet).

c.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	Totaal
margarine	5	4	9	18
plantaardige margarine becel, bona, brio, rama	5	6	16	27
roomboter	10	9	15	34

Bijna de helft van de vrouwen gebruikt roomboter, terwijl bijna $^1/_3$ een plantaardige margarine gebruikt, waarvan becel (9 vrouwen) het meest gebruikt wordt. Overigens zijn er geen grote verschillen tussen de groepen.

d. Als beleg werd voornamelijk kaas, vleeswaren en jam gebruikt. Bij het gebruik van vleeswaren werd onderscheid gemaakt tussen magere en vrij vette vleeswaren, zoals ham, spek en diverse worstsoorten. Er bestond geen noemenswaardig verschil tussen de groepen.

e. Vlees

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep	Totaal
mager rund- of varkensvlees	13	12	29	54
vet rund- of varkensvlees	7	7	11	25

N.B. Rund- en varkensvlees zijn niet apart vermeld, daar velen zowel rund- als varkensvlees gebruiken.

f. Voor het bakken en braden wordt uitsluitend margarine gebruikt, terwijl 35% ook hiervoor plantaardige margarine neemt. Verschillen waren er niet tussen de groepen.

Zoals uit het bovenstaande blijkt, verschillen de groepen nauwelijks wat hun voeding betreft. Alleen werd in de controlegroep duidelijk meer melk gebruikt, terwijl bij de oestrogroepen het gebruik van roomboter iets hoger lag dan bij de controlegroep.
Het lijkt ons dat deze geringe verschillen geen invloed op verschillen in de samenstelling van de bloedlipiden gehad kunnen hebben.

10.1. Inleiding

Daar de retina de enige plaats is, waar directe visuele beoordeling van de bloedvaten mogelijk is, is het begrijpelijk dat de studie van de fundus oculi van groot belang geacht wordt voor de kennis van de atherosclerose en van de ernst van eventuele hypertensie. Toch bestaan in de literatuur sterk controversiële opvattingen over het verband tussen bepaalde fundusafwijkingen en algemene cardiovasculaire stoornissen, met name hypertensie. Allerlei fundus-fenomenen, die vroeger werden toegeschreven aan hypertensie, worden als ouderdomsverschijnselen geduid, waarbij dan hypertensie wel als een bevorderende factor wordt gezien. Zo beschrijft Sautter (1955) de overkruisingsfenomenen ook als tekenen van seniele vaatwandveranderingen, terwijl Fanta et al. (1951) alle graden van dit fenomeen betrekken bij de hypertensie-fundus. Ook Hager (1969) meent dat de intensiteit van dit fenomeen veel sterker is bij de hypertensie-patiënt. Tevens moet bedacht worden, dat het fundus onderzoek ons geen indruk kan verschaffen van de perifere circulatie in haar geheel, doch slechts van een bepaald gebied van het perifere vaatstelsel. Het is bekend dat elk orgaan een karakteristiek vaatstelsel heeft, dat qua structuur berekend is op de bijzondere eisen, die aan de voeding en de circulatie daar ter plaatse worden gesteld. Dit geldt wel heel bijzonder van het netvlies, waar de circulatie onder buitengewone omstandigheden plaats vindt. Er heerst hier immers een hogere weefseldruk dan elders in het lichaam, en ook in de capillairen is de druk dienovereenkomstig hoog.

Tevens moet de vaatvoorziening aan de optische functie en de doorzichtigheid van het netvlies aangepast zijn. Daarom mag men dan ook niet zomaar aannemen, dat dezelfde vaatprocessen ook in andere vaatgebieden voorkomen.

Bovendien moet men bedenken, dat er in het normale beeld van de fundus oculi een zekere variabiliteit bestaat. Dit is ook uit het onder-

zoek van Raemakers (1969) gebleken, die in een groep normale mannen (d.w.z. mannen zonder verhoogde bloeddruk en zonder cardiovasculaire afwijkingen) alle beschreven fundus-fenomenen vond behalve enkele zeer zeldzame beelden, zoals de zilverdraadarterie. Wel bleek verhoogde bloeddruk een grotere frequentie en ook sterkere afwijkingen te geven van de verschillende pathologische fundus-fenomenen, dan op grond van de leeftijd verwacht mocht worden. Of zoals Sautter (1969) zegt: in general however, it may be assumed that in senescence a certain amount of sclerosing of the vascular system prevails, which Bürger (1954) calls „physiosclerosis".
Daar de vrouwen uit ons onderzoek veelal tot de ouderen behoorden, zullen we daar rekening mee moeten houden bij de beoordeling van de resultaten.

10.2. Methodiek

Het fundusbeeld werd beoordeeld na pupilverwijding door indruppelen met een druppel phenylephrine 10% (chibret). Met een electrische oogspiegel van Heine werd de fundus van het rechteroog in het directe of rechtopstaande beeld beoordeeld.
Dit onderzoek is tweemaal verricht, voornamelijk om een goed inzicht in dit onderdeel van het onderzoek te krijgen, en tevens om een grotere routine te verwerven.
De beoordeling van het tweede onderzoek werd aangehouden, terwijl in twijfelgevallen het oordeel van de oogarts, collega J. A. Siersema, gevraagd werd. Ook werd zo nu en dan als steekproef zijn oordeel gevraagd om de uitkomsten te vergelijken.
Na het onderzoek werd het oog gedruppeld met pilocarpine 2% ter neutralisering van het mioticum.
Voor afwijkingen, die op hypertensie zouden kunnen berusten werd de klassificatie volgens Keith en Wagener gebruikt. Hier worden vier stadia onderscheiden:

Stadium I: De arteriolen zijn vernauwd en de lichtreflex kan verbreed zijn. H 1

Stadium II: Meer vernauwing van de arteriolen; er worden bovendien kruisingsfenomenen gezien (symptoom van Gunn). H 2

Stadium III: Haemorrhagieën en exsudaten. H 3
Stadium IV: Papiloedeem. H 4

Ook atherosclerotische veranderingen in het fundusbeeld werden geklassificeerd. Deze indeling is slechts een van de vele die gebruikt worden, nl. die van Sautter (1955).

Klasse 0: Geen afwijkingen.
I: Lichte reflexveranderingen en minimale kruisingsfenomenen.
II: Grote reflexveranderingen en veel kruisingsfenomenen.
III: „Koperdraadarterie": bijna het gehele vat bedekt door reflex; gelijkt op gebrand koper.
IV: „Zilverdraadarterie": extreme vorm; de vaatwand is zo dik door hyaline en lipiden, dat de bloedkolom niet meer te zien is (wit koord).

Zoals boven reeds vermeld zijn deze indelingen wel vatbaar voor kritiek, zoals ook beschreven is door Raemakers (1969). De ene auteur rekent bepaalde fenomenen onder hypertensie, terwijl de andere de afwijkingen aan atherosclerose toeschrijft. Door ons is speciaal gelet op vier fenomenen, nl.:

a. de kaliberverhoudingen;
b. reflexveranderingen;
c. kruisingsfenomenen;
d. bloedingen.

10.3. Resultaten

Bij de beoordeling van de fundus naar afwijkingen, die vooral aan hypertensie worden toegeschreven, werden de volgende beelden waargenomen:

Tabel 26. Fundus afwijkingen, aan hypertensie toegeschreven.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep
H 0	7	5	17
H 1	8	8	14
H 2	3	3	6
H 3	—	—	2

Enkele vrouwen waren niet goed te spiegelen. In de oestrogroep I waren er twee vrouwen met vrij ver gevorderde staar.
In de oestrogroep II zijn 2 vrouwen niet gespiegeld wegens het doorgemaakt hebben van een glaucoomoperatie en in de controlegroep werd een vrouw niet beoordeeld wegens verhoogde oogboldruk.
Grote verschillen waren er tussen de groepen niet betreffende de fundusbeelden ten gevolge van hypertonie. Alleen waren er twee duidelijke gevallen van haemorrhagieën en exsudatie in de controlegroep, nl. de patiënten met

codenummer 112: Tensie: 190/110;
en codenummer 305: Tensie: 210/100.

De fundus afwijkingen, die voornamelijk aan atherosclerose worden toegeschreven, werden door ons als volgt geklassificeerd:

Tabel 27. Fundus afwijkingen aan atherosclerose toegeschreven.

	Oestrogroep I	Oestrogroep II	Controlegroep
A 0	7	3	11
A 1	8	10	14
A 2	3	4	12

In de groep met duidelijke atherosclerotische veranderingen A 2 (duidelijk verbrede arterie-reflex) zien we bij de controlegroep deze veranderingen iets meer dan bij de oestrogroep, nl. 12 tegen 7. Voegen we de classificatie A 1 en A 2 samen, dan vallen deze verschillen (26 tegen 25) practisch weg.
Juist daar dit onderdeel van het onderzoek (zowel wegens de subjectieve beoordeling als wegens de verschillende interpretatie van de fundusbeelden door meerdere auteurs) ons grote moeilijkheden gaf, mogen aan dit deel van het onderzoek geen definitieve conclusies verbonden worden. Ook Raemakers is deze mening toegedaan, wanneer hij schrijft, dat er blijkbaar weinig verband bestaat tussen het atherosclerotische proces en veranderingen in de fundus oculi. Bovendien is er het probleem, of sommige veranderingen, voornamelijk reflexveranderingen, niet min of meer bij deze leeftijd behoren en daarom niet als wezenlijk pathologisch beschouwd mogen worden.

Hoofdstuk 11 *Follow-up landelijke "Kamperfoelie" gegevens, vergeleken met eigen uitkomsten*

Zoals vermeld namen aan het landelijk „Kamperfoelie project" ruim 50 huisartsen deel. Het sprak dan ook haast vanzelf om van hun gegevens gebruik te maken ter vergelijking met bepaalde vondsten, die ons onderzoek opgeleverd had.
Na de 2de cytologie-ronde, die plaats vond in de periode oktober 1968-november 1969, terwijl de completering ervan in september 1970 zijn beslag kreeg, heeft er een na-onderzoek plaats gevonden, waarbij naar enkele detailgegevens geïnformeerd werd, die ons bijzonder interesseerden, nl.

a. de menopauze leeftijd;
b. het digitalis effect;
c. het kinderaantal;
d. de sterftecijfers, vnl. ten aanzien van hart en vaatziekten.

Bij dit na-onderzoek ten aanzien van a. en b. waren betrokken:

a. alle vrouwen met cytologie klassificatie 4 in de 2de ronde;
b. een evengrote controlegroep. Daarvoor werd telkens de vrouw gekozen, die op de in het bezit van de huisarts zijnde computerlijst dadelijk volgde op de vrouw met klassificatie 4 in de 2de ronde.

Het onderzoek bestond uit het vermelden van het gewicht, het gebruik van medicamenten met name van oestrogenen en digitalis preparaten. Er werd gevraagd naar de leeftijd van de vrouw tijdens de menopauze, en of dit tijdstip met zekerheid genoemd kon worden of dat dit slechts de vermoedelijke leeftijd was.

11.1. Menopauze leeftijd

Uit eigen onderzoek was ons nl. gebleken dat de vrouwen met duidelijke oestrogene activiteit na de menopauze een statistisch significant latere menopauze leeftijd hadden (mediane leeftijd 53.1 jaar) ten opzichte van de vrouwen uit de controlegroep (mediane leeftijd 48.0 jaar).

Steekproeven werden getrokken uit het grote materiaal van het Kamperfoelieproject; alle vrouwen waren 2 maal endocrien cytologisch nagezien.

Het bleek, dat de vrouwen, die 2 keer cytologisch in klasse 4 (= oestrogene activiteit) waren ingedeeld (enigszins te vergelijken met de

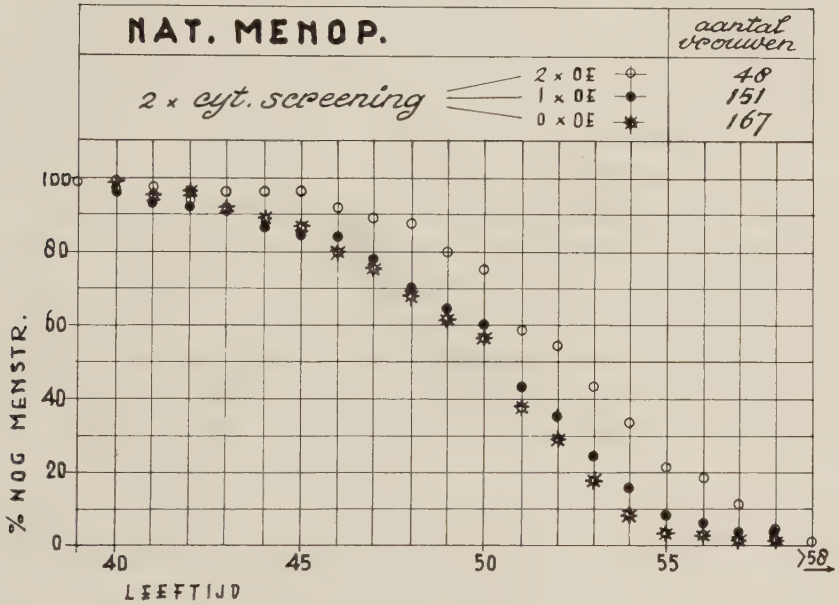


Fig. K. *Cumulatieve procentuele curve van de menopauze leeftijd van vrouwen met een natuurlijke menopauze, verdeeld in 3 groepen, op grond van twee cytologische beoordelingen. (resp. 2 ×, 1 ×, en 0 × klassificatie „vier").*

In de cumulatieve curve wordt het verschijnsel, dat veel vrouwen het 50e jaar als menopauze leeftijd opgeven, enigszins „opgevangen". Deze preferentie voor het 50e jaar is als een geheugenfout op te vatten.

vrouwen uit ons onderzoek met een continue postmenopauze-oestrus; scoregetal $\geqslant 24$) een duidelijke latere menopauze hadden dan vrouwen, die geen van beide keren oestrogene werking hadden vertoond. De mediane menopauzeleeftijden bedroegen resp. 52.0 en 50.0 jaar.
De vrouwen, die een van beide malen oestrogene werking hadden vertoond namen midden posities in. Hun mediane leeftijd was 50.8 jaar. Deze verschillen zijn significant (test van Kruskal en Wallis: $P < 0.02$). In fig. K is een cumulatieve procentuele verdeling van de 3 groepen gemaakt (nl. 2 × een klassificatie vier, 1 × een vier, en nooit een vier), waaruit ook heel duidelijk blijkt, dat de vrouwen met cytologisch 2 × een klassificatie vier een latere menopauze leeftijd hebben.

11.2. Digitalis effect

Van de deelnemers aan het na-onderzoek hadden we gegevens binnengekregen van 408 vrouwen, toen we dit gedeelte van het onderzoek afsloten. Van hen hadden 204 vrouwen bij de 2de screening een cytologische klassificatie vier, terwijl de andere helft als controlegroep fungeerde. In totaal gebruikten 42 vrouwen van de gehele groep digitalis preparaten. De uitkomst was als volgt:

Tabel 28.

	Digitalis gebruik ten tijde van cytol. onderzoek		Geen digitalis gebruik		Totaal
oestrogene activiteit 2de ronde (cytol. klasse 4)	25	12.2%	179	87.8%	204
geen oestrogene activiteit 2de ronde	17	8.3%	187	91.7%	204
	42		366		408

Onze conclusie moet luiden, dat de oestrogene preparaten iets frequenter voorkomen bij digitalis patiënten dan bij niet digitalis patiënten, al is dit verschil niet groot en niet significant ($\chi^2 = 1.5$ bij 1 vrijheidsgraad).
We overwogen of dit effect mogelijk te danken is aan een „storende" associatie.
Het is bekend, dat er een correlatie bestaat tussen overgewicht en oes-

trogene activiteit. Als er ook een correlatie bestaat tussen digitalis medicatie en overgewicht, kan er dus een schijnassociatie bestaan tussen digitalis en oestrogene activiteit. Daarom hebben we nagegaan of er ook een associatie bestaat tussen digitalis medicatie en overgewicht.
Voor het bepalen van het overgewicht maken we gebruik van de regel van Broca (gewicht in kg. — lengte in cm + 100).
Er zijn ook andere gewicht-lengte ratio's in epidemiologische studies beproefd, van wie de Quetelet's-index (gewicht/lengte^2) als de meest geschikte maat wordt beschouwd.
De correlatie coëfficiënt Broca's en Quetelet's indices voor het „relatieve gewicht" bleek in ons materiaal + 0.99 te zijn, zodat de eenvoudig toepasbare regel van Broca onverwacht betrouwbaar blijkt te zijn als maat van overgewicht.
Bij de volgende analyse spreken we van overgewicht als de uitdrukking: (Gewicht in kg — lengte in cm + 100) meer dan 10 kg bedraagt en van geen overgewicht als dit gegeven minder dan 10 kg is.

Tabel 29: Duidelijk overgewicht.

	digitalis		geen digitalis		
oestrogene activiteit 2de ronde (klasse 4)	15	11.9%	109	88.1%	124
geen oestrogene activiteit 2de ronde	5	5.3%	90	94.7%	95
	20		199		219

Tabel 30. Geen duidelijk overgewicht.

	digitalis		geen digitalis		
oestrogene activiteit 2de ronde (klasse 4)	10	12.5%	70	87.5%	80
geen oestrogene activiteit 2de ronde	12	11.0%	97	89 %	109
	22		165		187

Bij analyse van de invloed van overgewicht blijkt dus, dat de associatie digitalis—oestrogene activiteit nog bestaat bij hen, die overgewicht hebben, maar *niet* bestaat bij hen die geen overgewicht hebben.
Blijft de vraag, welke andere factoren een eventuele schijnassociatie tussen digitalis en oestrogeen effect nog kunnen verklaren.

Hierbij valt te denken aan:

a. hypertensie (de Waard en Oettlé, 1965)
   of mogelijk ook
b. diabetes (de Waard en Baanders, 1969).

Deze mogelijk storende invloeden zijn hier niet verder onderzocht. Uit bovenstaande mag men dus de conclusie trekken dat digitalispatiënten, die geen overgewicht van betekenis hebben, niet frequenter oestrogene beelden vertonen, dan een controlegroep van vergelijkbaar lichaamsgewicht; bij digitalispatiënten met overgewicht bestaat er wel een grotere frequentie van oestrogene beelden. Het is niet onwaarschijnlijk dat dit laatste effect op een associatie berust van overgewicht en digitalis. Het studiemateriaal is niet groot genoeg om deze kwestie afdoende te beantwoorden.
Bovendien geldt voor de gehele groep dat het verschil tussen de oestrogroep (klassificatie vier) en de controlegroep niet significant is.
Overigens was het digitalis gebruik in de deelnemende praktijken zeer verschillend, en wel dermate groot, dat dit niet aan het toeval kon worden toegeschreven, maar waarschijnlijk veel eerder aan de wijze van therapie bedrijven door de diverse artsen. Zo waren er — dit meer als curiosum vermeld — 2 praktijken met resp. 32 en 38 vrouwen in het na-onderzoek bij wie slechts aan één vrouw digitalis gegeven werd, terwijl er ook twee praktijken waren met resp. 16 en 14 vrouwen in het na-onderzoek, waar 12 van de 30 vrouwen digitalis kregen.

11.3. Het kindertal

Bij de eerste cytologische screening waren tevens enkele anamnestische gegevens opgenomen. Zo was er ook gevraagd naar het aantal kinderen van de onderzochte vrouwen, die gehuwd waren in de vruchtbare levensperiode. In ons eigen onderzoek was namelijk gebleken, dat vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus (scoregetal $\geqslant 24$) over het algemeen weinig kinderen hadden.
Daarom hebben we een vergelijkend onderzoek gedaan om te zien of parallel lopende uitkomsten ook bij de andere deelnemers van het „Kamperfoelie project" gevonden werden.

De resultaten waren als volgt:

Tabel 31. Kindertal van vrouwen met 2× klassificatie 4 en van die van een even grote controlegroep.

	gehuwd										
kindertal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	totaal
2× klassificatie vier	2	9	12	12	7	4	2	0	3	3	55
nooit klassificatie vier	5	10	4	7	9	5	4	2	2	4	55

Als we bovenstaande tabel nader bekijken, blijkt dat er zich in de oestrogroep 33 vrouwen bevinden die niet meer dan 3 kinderen hebben en in de controlegroep 21.
Bij hen die meer dan 3 kinderen hebben zijn deze getallen resp. 19 en 26 bij de beide groepen.
Bij dit vergelijkend onderzoek is het verschil niet zo duidelijk als bij het onderzoek in de eigen praktijk, zodat een goed gefundeerde conclusie helaas niet getrokken kan worden.

11.4. Voorlopige resultaten van prospectief onderzoek betreffende de sterfte aan hart- en vaatziekten

De mutaties van het Kamperfoelie-projekt worden centraal geregistreerd. Bij overlijden van de patiënten wordt tevens daarbij de doodsoorzaak vermeld.
Zoals bekend, willen we bij de verwerking van de gegevens van het Kamperfoelie projekt ondermeer nagaan of de aanwezigheid van oestrogene werking bij de vrouw — zulks in overeenstemming met de theorie van Wilson — het optreden van hart- en vaatziekten vermindert. Hiertoe bekeken wij de gegevens van die gevallen van overlijden tijdens de follow-up, waarbij de doodsoorzaken zijn onder te brengen in één van de volgende categorieën van de zgn. kleine lijst van de International Classification of Diseases (I.C.D.) in de revisie van 1965:

B 28: ischaemische hartziekten.
B 29: overige vormen van hartziekten.
B 30: cerebro-vasculaire ziekten.
795 (grote lijst): mors subita e causa ignota.

Het C.B.S. doet zonodig bij de artsen navraag, of ze de diagnose: mors subita nog nader kunnen toelichten. Wordt er alsdan nog een waarschijnlijke doodsoorzaak vermeld, dan wordt de overledene onder deze (waarschijnlijke) doodsoorzaak gerubriceerd. Het aantal gevallen van plotselinge dood zonder bekende (of waarschijnlijke) oorzaak bedroeg in 1969 op het totaal aantal sterfgevallen nog geen half procent. Door ons is geen nadere navraag gedaan, wanneer als de doodsoorzaak mors subita opgegeven was. We zullen daarom de totaalcijfers van B 28 + B 29 + B 30 weergeven zowel met als zonder de mors subita groep. Op deze wijze krijgen we dus een maximum en een minimum schatting van de waargenomen aantallen hart- en vaatziekten, die de dood ten gevolg hadden.

Wij maakten een verdeling in twee hoofdgroepen, volgens een al of niet positief oestrogeen cytologisch preparaat, dat bij de betreffende

Tabel 32. Sterfte aan ischaemische hartziekten (B 28); overige vormen van hartziekten (B 29); cerebro-vasculaire ziekten (B 30) en mors subita.

	B 28	B 29	B 30	mors subita		Totaal 1a met mors subita groep	Totaal 1b zonder mors subita groep
Cyt. —	35.21	10.72	23.56		E	69.48	69.48
Overgew. 〈 10 kg	*36*	*16*	*22*	*7*	O	*81*	*74*
					O/E	1.17	1.06
Cyt. —	28.61	8.70	18.03		E	55.34	55.34
Overgew. 10-19 kg	*28*	*4*	*20*	*5*	O	*57*	*52*
					O/E	1.02	0.94
Cyt. —	15.94	4.83	10.01		E	30.78	30.78
Overgew. 〉 20 kg	*10*	*4*	*15*	*4*	O	*33*	*29*
					O/E	1.07	0.94
Cyt. +	2.18	0.66	1.37		E	4.21	4.21
Overgew. 〈 10 kg	*1*	*3*	*2*	—	O	*6*	*6*
					O/E	1.43	1.43
Cyt. +	2.53	0.77	1.59		E	4.89	4.89
Overgew. 10-19 kg	*1*	*1*	*1*	*1*	O	*4*	*3*
					O/E	0.82	0.61
Cyt. +	2.12	0.64	1.33		E	4.09	4.09
Overgew. 〉 20 kg	*2*	*1*	—	—	O	*3*	*3*
					O/E	0.73	0.73

E = verwachte waarde (Expected). O = waargenomen waarde (Observed).

vrouwen gevonden was bij *entree* in het Kamperfoelieproject. (zie N.B.). Deze twee groepen werden weer onderverdeeld in drie subgroepen naar de mate van overgewicht, die eveneens bij de screening bepaald was (resp. 〈 10 kg, 10-19 kg en 〉 20 kg, volgens de regel van Broca). Voor deze 6 groepen bepaalden wij in de eerste plaats het aantal gevallen van sterfte aan bovengenoemde ziekten, die wij mogen verwachten op grond van de gegevens van C.B.S. omtrent de doodsoorzaken bij de Nederlandse bevolking (Expected value). De sterftecijfers van 1969 werden hiervoor gebruikt. We verkrijgen deze waarden door het aantal vrouwmaanden (d.i. het aantal maanden dat de tot de betreffende groep behorende vrouwen gezamenlijk onder follow-up hebben gestaan) te vermenigvuldigen met de leeftijdsspecifieke sterftecijfers, rekening houdend met de leeftijd bij het begin van het onderzoek.
Hiertegenover stelden wij de werkelijke waarden, die bij de follow-up te voorschijn zijn gekomen (Observed value). Zie tabel 32.
Als de door ons onderzochte groep vrouwen een volmaakt representatieve afspiegeling is van de betreffende leeftijdsgroep onder de gehele Nederlandse bevolking, zou de verhouding O/E in de totale onderzochte populatie gelijk aan 1 zijn. Om na te gaan of er statistische verschillen bestaan tussen de verschillende groepen toetsten wij de nulhypothese, die luidt, dat er tussen de onderscheiden groepen geen verschillen bestaan in de O/E-verhouding, d.w.z. dat noch het bestaan van oestrogene werking, noch dat van overgewicht van invloed is op het optreden van hart- en vaatziekten.
We zien (zie de waarden van O/E in de tabel getoetst met behulp van de tabel van Bailar en Ederer, 1964) dat er geen significante verschillen bestaan tussen de verschillende subgroepen wat betreft de waarde voor O/E. De nulhypothese kan derhalve niet verworpen worden.
Daar de subgroepen met „oestrogene" cytologische beelden relatief

N.B. Van het merendeel der vrouwen is een 2e cytologisch gegeven omtrent oestrogene activiteit bekend; aangezien dit gegeven eerst in de loop der „follow-up" is verzameld, is statistische evaluatie van het aan dit gegeven verbonden ziekterisico voorlopig nog niet goed mogelijk. De gecombineerde kennis van overgewicht en 1e cytologisch preparaat laat overigens wel een schatting toe van de uitslag van het 2e cytologisch preparaat (de Waard, et al. te publiceren in Acta cytologica).

klein zijn, hebben wij ook de resultaten van gecombineerde groepen onderzocht. We scheidden ditmaal de invloed die zou kunnen uitgaan van alleen overgewicht, resp. van het al of niet aantoonbaar zijn van alleen oestrogene werking, zie tabel 32 en 33.

Tabel 33. Sterfte aan ischaemische hartziekten naar overgewicht.

	B 28	B 29	B 30	mors subita		totaal
	37.39	11.38	24.93		E	73.70
Overgewicht ⟨ 10 kg	*37*	*19*	*24*	7	O	*87*
					O/E	1.18
	31.14	9.47	19.62		E	60.23
Overgewicht 10-19 kg	*29*	*11*	*21*	*6*	O	*61*
					O/E	1.01
	18.06	5.47	11.34		E	34.87
Overgewicht ⟩ 20 kg	*12*	*9*	*15*	*4*	O	*36*
					O/E	1.03

Tabel 34. Sterfte aan ischaemische hartziekten naar het al of niet aantoonbaar zijn van oestrogene werking.

	B 28	B 29	B 30	mors subita		totaal
	79.76	29.25	51.60		E	155.61
Cyt. —	*74*	*24*	*57*	*16*	O	*171*
					O/E	1.10
	6.83	2.07	4.29		E	13.19
Cyt. +	*4*	*5*	*3*	*1*	O	*13*
					O/E	0.99

Bij deze indeling worden het gewichtseffect en het cytologisch effect weliswaar niet zuiver weergegeven, daar gewicht en cytologie niet onafhankelijk van elkaar zijn (vrouwen met overgewicht vertonen immers vaker oestrogene werking en omgekeerd). Nu is het inderdaad mogelijk voor deze effecten te standaardiseren, maar in deze voorlopige analyse hebben we dit niet gedaan en slechts rekening gehouden met de zgn. ruwe effecten van beide factoren. Ook nu zien we geen statistisch significante verschillen tussen de gevormde groepen optreden t.a.v. de sterfte aan hart- en vaatziekten. Verdere uitbreiding van het materiaal, d.w.z. een langere follow-up zal noodzakelijk zijn om een meer gefundeerd oordeel te kunnen geven over de theorie van Wilson, hoewel deze voorlopige cijfers ons in elk geval geen aanduiding geven voor de juistheid van zijn hypothese.

12.1. Conclusies

De preliminaire vraag, die wij ons gesteld hadden, was of het verschijnsel van de postmenopauze-oestrus tot continuïteit neigde. Het cytologisch onderzoek van urinesedimenten van 40 vrouwen, gedurende 8 weken wekelijks onderzocht, gaf hierop een duidelijk positief antwoord. Bij 15 van deze vrouwen werd gedurende deze periode een cytologisch serie-scoregetal gevonden, dat gelijk of meer dan 24 bedroeg (maximaal 32). Dit verschijnsel werd door ons continue postmenopauze-oestrus genoemd. Het percentage vrouwen, dat dit fenomeen te zien gaf bedroeg in ons onderzoek 5.4%, terwijl bij deelname van alle vrouwen uit de zgn. oestrogroep II van dit onderzoek — nu heeft slechts de helft er aan mee gedaan — dit percentage waarschijnlijk gestegen was tot 6.5%. Het percentage vrouwen met incidenteel een cytologisch beeld van oestrogene activiteit completeert het verschijnsel postmenopauze-oestrus tot een percentage van 8.4% bij transversaal onderzoek in Nederland. (Baanders, Tonkens, de Waard, 1968).

Wanneer 1 × gescreend wordt en cytologisch oestrogene activiteit wordt gevonden, blijkt de kans om een continue postmenopauze-oestrus te vinden in ons materiaal 57%. Bij 2 × screenen en beide keren aanwijzingen voor oestrogene activiteit is de kans op continue postmenopauze-oestrus (scoregetal $\geqslant 24$) vrijwel 100%.

Na een jaar zijn van 5 vrouwen met een zeer hoog scoregetal (28 of meer) opnieuw cytologische preparaten gemaakt, voorafgaande aan het onderzoek over suppressie van de bijnierfunctie door middel van prednison toediening. Vóór de toediening van de prednison gaven alle vrouwen weer hoog gekwalificeerde cytologische uitkomsten. We menen derhalve dan ook dat onze eerste vraag of het verschijnsel van de postmenopauze-oestrus tot continuïteit neigt, positief beantwoord kan worden.

Een bevestiging van onze conclusie van het cytologisch onderzoek werd geleverd door het endocrinologisch chemisch onderzoek. De vrouwen die een continue postmenopauze-oestrus hadden, hadden gemiddeld een duidelijk hogere oestrogeenuitscheiding ($E_1 + E_3$) nl. 10.8 µg, dan zij die nimmer oestrogene werking cytologisch vertoond hadden, nl. 5.2 µg. Dit verschil was significant.

Toen met dit onderzoek de preliminaire vraag, die we ons gesteld hadden, beantwoord was, hebben we onderzocht, of, zoals vaak wordt aangenomen, dit oestrogene effect inderdaad van adrenale oorsprong is. Wanneer dit immers het geval zou zijn, zou door suppressie van de werking van de bijnier door middel van het toedienen van prednison in voldoende dosering, het cytologisch beeld van deze vrouwen ook moeten veranderen.

Van 5 vrouwen, die een totaal scoregetal van $>$ 28 hadden (de twee eerste cytologische uitkomsten gaven een klassificatie 4) werden gedurende 10 dagen urinesedimenten gemaakt. Op de 4de, 5de en 6de dag werd 25 mg prednison gegeven. Zij vertoonden allen een duidelijke cytologische reactie en wel een scherpe daling van de pycnotische index. Onder de vrouwen was er één, die dagelijks ¼ mg digoxine gebruikte, en ook deze reageerde op dezelfde wijze op prednison-suppressie; voor de door anderen beweerde oestrogene effecten van digitalispreparaten vonden wij ook overigens geen steun.

De principiële vraag die we ons gesteld hadden, behelsde de kwestie, of cardiovasculaire afwijkingen minder frequent voorkomen bij vrouwen, die zelf na de menopauze nog voldoende oestrogenen produceren. Deze controversiële vraag was vooral door Wilson's publicaties in de publiciteit gekomen. Deze auteur is van mening dat het gebruik van „natuurlijke" oestrogenen niet alleen de klachten van de vrouw ten tijde van de menopauze zou verlichten, maar ook de veroudering van de vrouw in deze levensfase zou tegengaan, vooral de veroudering van haar vaatstelsel. Daar zich in ons onderzoek vrouwen bevonden, die endogeen oestrogenen produceerden, waren zij bij uitstek geschikt voor vergelijkend onderzoek. Zij vormden immers natuurlijke oestrogenen en zouden, zo Wilson's hypothese juist was, zeker een zeer bevoorrechte positie in moeten nemen wat hart- en vataandoeningen betreft. Onze poging tot een bijdrage aan de oplossing van deze con-

troversiële vraag bestond uit het uitvoeren van een uitgebreid cardiovasculair onderzoek bij 40 vrouwen, die na de menopauze oestrogene werking hadden vertoond, en bij een evengrote controlegroep.
In de zgn. oestrogroep I bevonden zich de vrouwen, die in 1967 (1 of 2 ×) duidelijk cytologische tekenen van oestrogene activiteit vertoond hadden. In oestrogroep II bevonden zich de vrouwen, die wel in 1965 (1e screening) maar daarna (1967) deze bijzonderheid niet meer hadden laten zien. De evengrote controlegroep was samengesteld uit een aselect gekozen steekproef (controlegroep A) aangevuld door een subgroep (controlegroep B), zodanig, dat „gematched" was ten aanzien van leeftijd, hypertensie en overgewicht, d.w.z. zo goed mogelijk vergelijkbaar gemaakt ten opzichte van de „oestrogroepen" wat deze potentieel „storende" variabelen betreft.
Het vergelijkend onderzoek tussen de groepen leverde de volgende resultaten op:

Anamnese

a. de familieanamnese leverde geen verschillen op tussen de groepen. Een hart- of vaatlijden werd 26 maal als doodsoorzaak opgegeven bij een van de ouders uit de oestrogroepen, terwijl dit in de controlegroep 27 maal het geval was.
b. De cardiovasculaire anamnese leverde wat betreft de ernstige vorm van angina pectoris (graad II) minder gevallen op in oestrogroep I dan in de andere groepen (niet significant).
   De minder ernstiger vorm (graad I) gaf ook voor de oestrogroep I een geringer aantal vrouwen met angineuze klachten dan de beide andere groepen, zodat de oestrogroep I zowel wat de ernstige als de minder ernstige vorm duidelijk minder vrouwen met klachten bevatte.
   Na toevoeging van de vrouwen uit de oestrogroep II waren deze verschillen practisch weer verdwenen, daar daarin juist veel vrouwen voorkwamen met angina pectoris klachten van ernstige aard (5 tegen 6 in de controlegroep).

Algemeen lichamelijk onderzoek:

a. *auscultatie van het hart*

In de controlegroep werden meer systolische souffles gehoord dan in de oestrogroepen:

Een luide aortale component van de tweede toon werd bij alle groepen even vaak waargenomen. Hoewel er dus geen grote pathologische verschillen waren tussen de groepen, en zeker niet van ernstige aard, werd er beslist vaker een systolische souffle gehoord bij de controlegroep.

b. *perifere vaten*

Bij 2 vrouwen uit oestrogroep I, bij 2 uit oestrogroep II en bij 6 vrouwen uit de controlegroep waren één of meerdere perifere vaten niet te voelen.

c. *hypertensie*

Deze variabele werd door „matching" beheerst en kon derhalve niet worden onderzocht.

d. *enkele additionele anthiopometrische gegevens*

Voor adipositas geldt hetzelfde als bovenvermeld voor hypertensie.

Electrocardiografisch onderzoek.

Hier zien we eigenlijk een tegenovergesteld beeld als bij het lichamelijk onderzoek. Het aantal afwijkingen in het electrocardiogram was iets talrijker bij de oestrogroepen dan bij de controlegroepen.

Toch zijn ook nu de verschillen tussen de groepen niet groot. Afwijkende Q-toppen werden 3 maal in de controlegroep en 2 maal in de oestrogroepen gevonden.

ST-daling werd 8 maal in de oestrogroepen en 6 maal in de controlegroep geconstateerd.

Negatieve T-toppen (〉 5 mm) zagen we 2 maal in de oestrogroepen en niet in de controlegroep.

Na dit onderzoek kan de conclusie luiden dat de oestrogroepen beslist geen gunstiger electrocardiografisch beeld vertonen. Hetzelfde geldt in nog sterkere mate van de vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus, die in de oestrogroepen wat dit betreft de meest gezonde vrouwen hadden moeten zijn.

Röntgenologisch onderzoek van het hart.
Bij de klinisch beoordeelde foto's waren de uitkomsten van dien aard dat de oestrogroepen beslist geen beter beeld vertoonden dan de controlegroep. Oestrogroep I bevatte zelfs meer vrouwen met een vergroot cor dan de gehele controlegroep. Wanneer we de gemeten waarden bekijken zijn de uitkomsten wel iets verschillend maar ook dan valt het beeld ten gunste van de controlegroep uit. De figuratie van de aorta en de hoedanigheid daarvan (kalk in de aorta) leverden geen verschillen tussen de groepen op.

Onderzoek van de bloedlipiden.

a. Cholesterolgehalte
Het cholesterolgehalte was bij de oestrogroepen hoger dan bij de controlegroepen. Dit geldt eveneens voor hen, die een continue postmenopauze-oestrus hebben (269 mg % versus 246 mg %).

b. Fosfolipoïdgehalte
Een hoger fosfolipoïdgehalte werd gezien bij de oestrogroepen, terwijl de vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus het hoogste fosfolipoïd gehalte vertoonden (275 mg % tegen 250 mg % bij de controlegroep).

c. Triglyceride gehalte
Hetzelfde beeld werd ook hier gevonden. De vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus hadden gemiddeld 1.98 gr/liter (= 198 mg %) tegen 1.6 gr/liter (= 160 mg %) bij de controlegroep.

d. Percentage α/β-lipoproteïnen
Er bestond tussen de groepen geen verschil wat betreft het percentage α- en β-lipoproteïnen.

e. Prae-β-lipoproteïnen
Hier waren verschillen tussen de groepen waarneembaar. Zo vertoonde 46% van de vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus een duidelijke of zware band tegen 30% van de vrouwen uit de controlegroep.

f. Voedingsgewoonten
Tussen de groepen bestonden geen verschillen in voedingsgewoonten. Dit was eigenlijk ook niet te verwachten, daar deze gewoonten

nogal tijd en milieu gebonden zijn met slechts enkele uitschieters van zeer individualistisch ingestelde mensen.

Onderzoek van de fundus oculi.
Dit onderzoek leverde geen verschillen tussen de groepen op, waaruit conclusies mogen worden getrokken.
De veranderingen tengevolge van atherosclerose waren in de controlegroep iets talrijker, maar door het subjectief karakter van het onderzoek mogen we hieraan geen duidelijke gevolgtrekking verbinden, temeer daar over de interpretatie van de fundusbeelden nog geen gelijkluidende oordelen gegeven worden. Ten aanzien van de fundusafwijkingen door hypertensie veroorzaakt, zien we geen verschillen tussen de groepen. Dit was ook niet te verwachten, daar de groepen „gematched" waren voor de tensie.
Als conclusie van het cardiovasculair onderzoek van de verschillende groepen mag men veilig stellen dat de oestrogroepen geen gunstiger plaats innemen ten opzichte van de controlegroep wat betreft hart- en vaataandoeningen, en zeker niet in dat gedeelte van het onderzoek dat uitsluitend een objectief karakter draagt (electrocardiografisch onderzoek, röntgenonderzoek van het hart en bloedlipiden onderzoek).
Eerder is er een tendens naar het omgekeerde, n.l. meer en ernstiger electrocardiografische afwijkingen en een groter aantal hartvergrotingen in de oestrogroepen, terwijl ook het bloedlipiden onderzoek enigszins (overigens niet significant) hogere waarden bij deze groep aangeeft dan bij de controlegroep.
Bij het algemeen lichamelijk onderzoek waren er geringe verschillen tussen de groepen in die zin, dat cardiovasculaire afwijkingen (angina pectoris en systolische geruisen aan de punt) iets meer voorkwamen bij de controlegroep dan bij de oestrogroepen.

12.2. Correlatie matrix

Ter completering van de bewerking van ons studiemateriaal is een correlatie matrix gemaakt van alle gemeten variabelen van de onderzochte personen (tabel 35). Slechts kwantitatieve gegevens zijn verwerkt.
In elk vak staat de correlatie-coëfficiënt, die de relatie tussen de twee

desbetreffende variabelen weergeeft. Alle gegevens van niet-hormonale aard betreffen 75-79 personen, en bij een zo grote populatie betekent overschrijding van een kritieke waarde van $r = 0.29$ met positief of negatief teken een significante correlatie (tweezijdige toetsing, $P < 0.01$).
Bij de hormonale gegevens is het aantal personen kleiner (nl. 32-36). Daarom moet de absolute waarde van r groter zijn dan 0.29 om significant te zijn met 1% onbetrouwbaarheid, en wel 0.42 voor $P = 0.01$ en 0.33 voor $P = 0.05$.
In de tabel zijn alle significante correlaties van niet hormonale aard op het 1% niveau en van hormonale aard op het 5% niveau vet gedrukt. Om de uitkomsten van deze correlatie matrix te kunnen interpreteren hebben we drie oordeelsvormen gekozen:

a. de correlatie tussen de twee desbetreffende variabelen is *vanzelfsprekend.*
b. de correlatie tussen de twee variabelen is wel vastgesteld, maar de interpretatie daarvan is *niet duidelijk.*
c. de correlatie tussen de twee desbetreffende variabelen is niet vanzelfsprekend en *kan worden geïnterpreteerd.*

A. *Positieve correlatie*

I. Correlatie is algemeen bekend dan wel vanzelfsprekend.

1.	Leeftijd		
	a. systolische druk	$r = +.34$	$P < 0.01$
2.	Lengte		
	a. gewicht	$r = +.47$	$P < 0.01$
	b. biacromiale distantie	$r = +.41$	$P < 0.01$
3.	Gewicht		
	a. triceps huidplooi	$r = +.43$	$P < 0.01$
	b. subscapulaire huidplooi	$r = +.48$	$P < 0.01$
	c. biacromiale distantie	$r = +.34$	$P < 0.01$
	d. bicristale distantie	$r = +.50$	$P < 0.01$
	e. cordiameter	$r = +.38$	$P < 0.01$

4. Triceps huidplooi
   a. subscapulaire huidplooi — $r = +.61$ $P < 0.01$
8. Systolische druk
   a. diastolische druk — $r = +.62$ $P < 0.01$
15. Triglyceriden
   a. β-lipoproteïnen — $r = +.39$ $P < 0.01$
   De β-lipoproteïnen bevatten de meeste triglyceriden (zie blz. 78).
16. α-lipoproteïnen
   a. β-lipoproteïnen — $r = -1.00$ $P < 0.01$
   De absolute correlatie berust op de procentuele verdeling over beide electroforetische groepen.
18. Diameter cor
   a. cor Ml — $r = +.38$ $P < 0.01$
21. Cytologie score
   a. cytologie (aantal keren vier) — $r = +.80$ $P < 0.01$
24. 17 KS
   a. androsteron — $r = +.77$ $P < 0.01$
   b. aetiocholanolon — $r = +.79$ $P < 0.01$
25. Androsteron
   a. aetiocholanolon — $r = +.73$ $P < 0.01$

II. Correlatie is wel vastgesteld, maar interpretatie is niet duidelijk.
2. Lengte
   a. diameter cor — $r = +.39$ $P < 0.01$
4. Triceps huidplooi
   a. biacromiale distantie — $r = +.61$ $P < 0.01$
5. Subscapulaire huidplooi
   a. bicristale distantie — $r = +.35$ $P < 0.01$

III. Correlatie wel vastgesteld en kan worden geïnterpreteerd.
3. Gewicht
   a. cytologie score — $r = +.35$ $P < 0.01$
   Uit eerdere onderzoekingen was bekend, dat oestrogene activiteit na de

menopauze bij vrouwen met overgewicht duidelijk meer voorkwam. Daarom is in ons onderzoek de controlegroep ook „gematched" voor het lichaamsgewicht.

5. Subscapulaire huidplooi
   a. oestron (E_1) $r = +.33$ $P < 0.05$
   b. oestriol (E_3) $r = +.40$ $P < 0.05$

   De subscapulaire huidplooi is zoals hierboven duidelijk positief gecorreleerd met overgewicht.

6. Biacromiale distantie
   a. androsteron $r = +.35$ $P < 0.05$

   Er bestaat een positieve correlatie tussen brede schouders en één der androgene hormonen. Bij mannen is deze correlatie vanzelfsprekend. Dat dit ook voor vrouwen met brede schouders geldt, doet vermoeden dat reeds het type (androïde type volgens Vague) hormonaal bepaald is.

11. Menopauze leeftijd
   a. cytologie: aantal keren een oestrogeen beeld (klasse 4). $r = +.36$ $P < 0.05$

   De correlatie matrix geeft hier een bevestiging van de eerder besproken (blz. 52) vondsten.

13. Cholesterol
   a. fosfolipoïd gehalte $r = +.44$ $P < 0.01$

   Bij de onderzoekingen naar de relatie tussen de lipiden spiegel en de ontwikkeling van atherosclerose werd aanvankelijk voornamelijk aandacht geschonken aan het cholesterolgehalte. Later werden de andere bloedlipiden steeds meer in het onderzoek betrokken. De

	leeftijd	lengte	gewicht	triceps huidplooi	sulscap. huidplooi	d. biacrom.	d. bicrist.	t. systol.	t. diastol.	menarche	menopauze	kindertal	cholesterol
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	|												
2	**−.43**	|											
3	−.23	**+.47**	|										
4	−.03	−.01	**+.43**	|									
5	−.15	+.03	**+.48**	**+.61**	|								
6	**−.33**	**+.41**	**+.34**	+.01	+.18	|							
7	+.06	+.20	**+.50**	+.27	**+.35**	+.03	|						
8	**+.34**	**−.44**	−.14	−.03	+.01	−.16	−.08	|					
9	+.04	−.23	−.04	−.08	−.00	+.05	−.25	**+.62**	|				
10	+.16	−.07	−.18	−.04	+.10	−.07	+.14	−.10	−.25	|			
11	−.18	+.25	−.01	−.00	−.08	+.03	−.04	−.07	−.06	−.18	|		
12	−.03	+.07	+.13	+.02	−.02	+.09	−.11	+.14	+.14	−.15	−.00	|	
13	−.00	−.03	−.11	−.07	−.01	−.00	−.10	−.11	+.00	+.00	−.04	−.25	|
14	−.03	+.06	−.05	−.02	−.11	−.04	−.09	−.04	+.02	−.12	+.14	−.01	**+.44**
15	+.00	+.06	+.12	+.03	**+.07**	**+.04**	**+.21**	−.08	−.01	−.19	+.20	+.07	+.16
16	−.07	−.00	−.05	−.02	−.05	−.04	**+.01**	−.15	−.23	+.11	+.16	−.11	−.19
17	+.07	+.00	+.05	+.02	+.05	+.04	−.01	+.15	+.23	−.11	−.16	+.11	+.19
18	−.13	**+.39**	**+.38**	+.10	+.05	+.15	+.22	−.10	−.03	−.12	+.09	+.09	+.06
19	−.03	−.06	+.16	+.12	+.08	+.08	−.07	+.05	+.15	−.00	+.10	−.09	−.21
20	+.07	+.00	+.17	+.05	−.03	+.14	+.18	+.09	+.09	−.11	−.13	−.04	+.01
21	+.01	+.20	**+.35**	+.21	+.23	+.18	+.15	−.01	+.09	−.03	+.23	−.03	−.02
22	−.13	+.17	+.12	+.18	+.02	+.17	**−.11**	−.13	−.03	−.15	**+.36**	−.22	+.06
23	+.12	+.22	+.04	+.08	−.13	+.05	−.03	+.10	+.13	+.13	+.06	+.13	−.03
24	**−.33**	+.12	−.16	−.13	−.10	+.24	−.25	−.00	+.13	+.13	+.07	+.19	−.04
25	**−.48**	+.21	+.06	−.01	+.15	**+.35**	+.06	−.04	+.09	+.09	+.20	+.13	−.11
26	−.25	+.21	−.04	−.13	−.13	+.21	−.02	−.16	+.19	+.19	+.06	+.01	−.11
27	+.22	−.07	+.21	+.24	**+.33**	−.19	+.25	−.05	+.12	+.12	−.24	−.08	+.11
28	+.29	−.18	+.27	+.21	**+.40**	−.09	+.24	+.11	−.04	−.04	−.04	−.26	−.01

Kritieke waarden van de correlatiecoefficient μ

Variabelen nummer	P = 0.05 (tweez.)	P = 0.01 (tweez.)
1-20	0.22	0.29
21-28	0.33	0.42

N.B. De correlaties $\geqslant$ 0.29 resp. $\geqslant$ 0.33 zijn vet gedrukt.

rostollipoiden	triglyceriden	α-lipoproteïnen	β-lipoproteïnen	diameter cor	cor Mr	cor Ml	cyt. score	cyt. aantal × 4	17 OHCS	17 KS	aetio-androsteron	cholanolon	oestron	oestriol
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

79 vrijheidsgraden

32-36 vrijheidsgraden

24	|													
01	−.**39**	|												
01	+.**39**	−**1.00**	|											
15	+.23	−.12	+.12	|										
09	−.02	+.04	−.04	+.	|									
11	+.05	−.11	+.11	+.**38**	+.03	|								
17	+.21	−.08	+.08	+.32	+.14	+.22	|							
10	+.23	+.05	−.05	+.19	+.23	+.08	+.**80**	|						
12	+.20	−.04	−.04	+.09	+.03	+.09	+.27	+.11	|					
18	−.26	−.10	−.10	−.09	+.26	−.09	−.17	−.12	+.06	|				
10	−.06	+.04	−.04	+.07	+.**34**	+.05	−.05	−.12	+.06	+.77	|			
14	−.20	+.01	−.01	+.17	+.18	+.14	−.09	−.13	+.02	+.**79**	+.73	|		
11	−.05	−.12	+.12	−.22	−.04	−.16	+.20	+.17	−.12	−.09	−.12	−.11	|	
09	−.00	−.11	+.11	−.00	+.18	+.02	+.**42**	−.32	−.22	−.30	−.19	−.15	+.**45**	|

Tabel 35.

Correlatie matrix van alle onderzochte variabelen.

(Digitale computer X 8,
Mathemat. Instituut R. U., Utrecht.)

belangrijkheid van de cholesterol/fosfolipoïd ratio, die een tijd lang als de voornaamste index van atherosclerose gold, wordt terecht steeds meer in twijfel getrokken. Beide grootheden zijn immers positief met elkaar gecorreleerd en hun ratio kan derhalve geen extra informatie geven. Vooral de resultaten van epidemiologische studies steunen dit standpunt niet meer (S. Heyden, 1969). Wel zien we bij het ouder worden een verhoging van het cholesterolgehalte, en tevens van het fosfolipoïde gehalte.

21. Cytologische score
    a. oestriol (E_3) $r = +.42$ $P < 0.01$

    Bij het vergelijkend onderzoek was ook al gebleken, dat vrouwen die duidelijk oestrogene activiteit vertoonden na de menopauze een significant hoger chemisch bepaald oestrogeen gehalte hebben ($E_1 + E_3$). Uit de correlatie matrix blijkt dat deze positieve correlatie voornamelijk door het oestriol gehalte bepaald wordt. Met het oestrongehalte is de correlatie ($r = +.20$) niet significant.

B. *Negatieve correlatie*

I. De correlatie is algemeen bekend dan wel vanzelfsprekend.

15. Triglyceriden
    a. α-lipoproteïnen $r = -.39$ $P < 0.01$
16. α-lipoproteïnen
    a. β-lipoproteïnen $r = -1.00$

De absolute correlatie berust op de procentuele verdeling over beide electroforetische groepen.

II. De negatieve correlatie is wel vastgesteld maar interpretatie is niet duidelijk.

1. Leeftijd
   a. lengte $r = -.43$ $P < 0.01$
   b. biacromiale distantie $r = -.33$ $P < 0.01$
2. lengte
   a. systolische druk $r = -.44$ $P < 0.01$

III. De correlatie is niet vanzelfsprekend en kan wel worden geïnterpreteerd.

1. Leeftijd
   a. 17 KS $r = -.33$ $P < 0.01$
   b. androsteron $r = -.48$ $P < 0.01$

Het is bekend dat vrouwen na de menopauze steeds minder androgene steroïden of een van hun componenten bij het ouder worden uitscheiden.

12.3. Discussie

Zowel uit het vergelijkend onderzoek als uit de correlatie matrix blijkt niet, dat de vrouwen uit de oestrogroepen of zij, die een continue postmenopauze-oestrus hebben ook maar enigszins bevoorrecht zijn ten opzichte van de vrouwen uit de controlegroep wat betreft manifestaties van atherosclerose.

Daar Wilson enkel en alleen vaart op het kompas van de cytologie, zijn zijn behandelde vrouwen en die vrouwen uit ons onderzoek, die een duidelijk cytologisch beeld van oestrogene werking gaven, goed vergelijkbaar. Immers, de door ons gevormde groepen zijn uitsluitend onderscheiden op grond van de endocrien cytologische uitkomsten. Het is in principe echter denkbaar dat een geringe oestrogene stimulus voldoende is voor het verkrijgen van een oestrus beeld in de cytologie, maar

dat een sterke oestrogene stimulus vereist is voor een beïnvloeding van de atherosclerose. Bruikbare gegevens over de excretie bij vrouwen, die na de menopauze oestrogenen krijgen toegediend, zijn weinig talrijk. Over oestrogeen uitscheiding bij toediening van Premarin konden ons geen getallen verschaft worden.
Ook bleek het niet uitvoerbaar om gerichte oestrogeen-excretie bepalingen te doen bij vrouwen, die Premarin kregen toegediend.
Wel is uit het onderzoek van Heinen en Siegel (1966) gebleken, dat toediening van 0,3 mg, 0,6 mg of 0,9 mg Premarin in het algemeen een overeenkomstig geringer oestrogeen effect op het vaginale slijmvlies had, dan toediening van 1.25 mg van dit preparaat. In deze hogere dosering gedurende 20 dagen gegeven gaf Premarin duidelijk oestrogene activiteit in het vaginale uitstrijkpreparaat te zien.
Het is bijzonder jammer dat Wilson in zijn publicaties geen cijfers geeft omtrent zijn bewering, dat de door hem behandelde vrouwen duidelijk minder uitingen van atherosclerose hebben. Hij geeft geen vergelijkende uitslagen van electrocardiografische onderzoekingen, van röntgenonderzoekingen van het hart, of van de samenstelling van de bloedlipiden. De resultaten van zijn behandeling beoordeelt hij uitsluitend op grond van het cytologisch onderzoek van de vaginale uitstrijk. Wel haalt hij Davis et al. aan, die een onderzoek hebben ingesteld naar het langdurig behandelen met oestrogenen van vrouwen na de menopauze (natuurlijk en artificieel) en de invloed daarvan op het proces der atherosclerose.
Hij vermeldt dat zij minder abnormale E.C.G.'s vonden bij de behandelde vrouwen en bovendien een lagere bloeddruk, wanneer de behandeling lange tijd was voortgezet.
Davis (1964, 1966) zelf vermeldt in zijn publikaties zijn onderzoekingen en de resultaten daarvan uitvoeriger, maar ook gereserveerder.
Hij heeft alle vrouwen die in het onderzoek betrokken waren en tevens de vrouwen uit de controlegroep, aan een volledig algemeen onderzoek onderworpen. Electrocardiogrammen en röntgenfoto's van het hart werden gemaakt, terwijl tevens onderzoek van de bloedlipiden, quantitatieve bepaling van 17 ketosteroïden en oestrogenen en F.S.H. plaats vond. Toch geeft hij behalve veranderingen in de verhouding van het cholesterol- en fosfolipoïdgehalte geen duidelijke getallen en grafieken,

waaruit een gunstig effect van oestrogeen behandeling op atherosclerose en de gevolgen daarvan blijkt.
De auteur raadt verdere en nadere onderzoekingen aan en besluit zijn artikel met: „This area of prophylactic therapy must be explored more widely in the hope, women may retain good health in their advancing years".
In de bespreking van dit onderzoek levert Randall hierop nogal kritiek, door te wijzen op het feit dat alleen castraten met stilbestrol behandeld zijn, en niet tevens een vergelijkbare groep vrouwen met een natuurlijke menopauze.
Lauritzen (1968) schrijft dat voor de behandeling en profylaxe van coronairsclerose een langdurige behandeling met oestrogenen aanbeveling verdient. Ook hij geeft toe, dat hoewel de therapeutische mogelijkheden daarvan in dierproeven overtuigend aangetoond zijn, het bewijs van het gunstig effect bij de mens nog niet „zweifelfrei nachgewiesen ist". Uit het onderzoek van Proost et al. (1969) blijkt, dat bij toediening van oestriol in verschillende doseringen er weliswaar in een zeer hoog percentage van de behandelde patiënten een verbetering van de subjectieve klachten waargenomen werd. Wat de objectieve symptomen betreft, zagen zij de atrophie van de vagina en de vulva verdwijnen met uiteraard een duidelijk veranderd vaginaal uitstrijkpreparaat. Bij het onderzoek van de bloedlipiden zagen zij evenwel geen verandering in het cholesterol- en fosfolipoïdgehalte gedurende de behandeling; wel werd het triglyceride gehalte verlaagd en soms zelfs genormaliseerd bij de vrouwen met hoge uitgangswaarden van dit gehalte.
Als slotconclusie van het bovenstaande mogen we zeggen, dat Wilson zelf geen duidelijk en overtuigend bewijs aandraagt voor zijn hypothese, dat adequate substitutie met oestrogenen het atherosclerotisch proces bij de ouder wordende vrouw zou afremmen. Ook de door hem geciteerde auteurs hebben geen duidelijk bewijsmateriaal kunnen aanvoeren, dat oestrogenen atherosclerose bij de vrouw doeltreffend kunnen tegengaan.
Toch wil dit onderzoek niets afdoen aan het feit, dat Wilson weer de aandacht heeft gevestigd op de problematiek van de vrouw met klachten in de overgangsjaren. Dat hij door een minder wetenschappelijke attitude zijn doel voorbijschiet, is jammer, maar dit mag ons niet het

belang van zijn zienswijze uit het oog doen verliezen, dat vrouwen met klachten in de overgangsjaren behandeld moeten worden en dat daarin de hormonale behandeling een belangrijke plaats inneemt. Wij kunnen de vrouw haar jeugd niet teruggeven en haar ook niet eeuwig jong houden, maar wel kunnen wij veel vrouwen in deze leeftijdsperiode doeltreffend helpen door een medemenselijk contact met inschakeling van ons modern therapeutisch arsenaal.

Samenvatting

De Amerikaanse gynaecoloog Wilson meent, dat de behandeling met oestrogeen-preparaten gezien kan worden als een „breedspectrum" profylaxe voor de bezwaren van de menopauze. Door adequate substitutie met „natuurlijke" oestrogenen zou het atherosclerotisch proces bij de ouder wordende vrouw volgens hem kunnen worden afgeremd. Nu vindt men in de Westerse landen bij bijna 10% van de normale vrouwelijke populatie boven de 55 jaar cytologische tekenen van endogene oestrogene activiteit. Dit verschijnsel wordt postmenopauze-oestrus genoemd; het wordt vooral gevonden bij vrouwen met overgewicht, in het bijzonder indien dit gepaard gaat met hypertensie of diabetes.

De vraag drong zich op of vrouwen met zgn. „postmenopauze-oestrus" minder hart- en vaatziekten hadden, dan een controlegroep, die gematched was voor overgewicht en bloeddruk. Maar voordat deze vraag gesteld kon worden, moest eerst de vraag beantwoord worden of het verschijnsel van oestrogene activiteit een zekere continuïteit vertoonde, dan wel incidenteel waarneembaar was.

Daarom werd begonnen met een longitudinaal hormonaal cytologisch onderzoek bij vrouwen van 55-75 jaar uit de eigen huisartspraktijk. Vervolgens werd een cardiovasculair onderzoek verricht bij vrouwen met oestrogene activiteit en bij een evengrote controlegroep.

Na een bespreking van de literatuur van de controversiële meningen over het verband tussen oestrogenen en atherosclerose, werd uitvoerig en zo objectief mogelijk de zienswijze en behandeling van Wilson besproken.

Daar wij deelgenomen hadden aan een landelijk prospectief onderzoek aangaande oestrogene werking van vrouwen in de postmenopauze („Kamperfoelie-project"), leverde deze bijdrage het grondmateriaal voor deze studie. Alle vrouwen van 55-75 jaar waren in 1965 cytologisch gescreend op oestrogene activiteit (in totaal opgekomen 306 vrouwen of 94,5%). In het voorjaar van 1967 vond een partiële herha-

ling van de cytologische screening plaats (n.l. de vrouwen met positieve cytologie in 1965 plus een even grote controlegroep), terwijl eind 1967 opnieuw een hormonale cytologische screening plaatsvond van de gehele groep. Voor vergelijking van cardiovasculaire status werden er 3 groepen gevormd, n.l. oestrogroep I (tenminste 1 × positieve cytologie in 1967), oestrogroep II (alleen positieve cytologie in 1965) en een even grote controlegroep. De laatste bestond uit controlegroep A (aselect gekozen) en controlegroep B, door „group matching" zodanig gekozen, dat de oestrogroepen (I + II) en de controlegroep (A + B) zoveel mogelijk gelijk waren wat betreft leeftijd, gewicht en bloeddruk. De totale groep bestond uit 79 vrouwen (aanvankelijk 80).

Ter bestudering van de evt. continuïteit van het verschijnsel der postmenopauze-oestrus werden van 40 vrouwen (20 uit oestrogroep I, 10 uit oestrogroep II en 10 uit de controlegroep) elke week gedurende 8 weken cytologische preparaten gemaakt (kleuring volgens Shorr). Direct in aansluiting hierop werd een endocrinologisch chemisch onderzoek van deze vrouwen verricht wat betreft de excretie van oestrogenen en van metabolieten van androgene steroïden.

Het cardiovasculair onderzoek bestond uit het opnemen van een uitvoerige anamnese (inclusief gynaecologische- en voedingsanamnese), een algemeen lichamelijk en oriënterend somatometrisch onderzoek, een electrocardiografisch onderzoek, röntgenologisch onderzoek van het hart, bepaling van de bloedlipiden en onderzoek van de fundus oculi.

Als resultaat van het onderzoek kan vermeld worden dat bij het longitudinaal cytologisch onderzoek van urinesedimenten bleek, dat er van cylische veranderingen geen sprake was en dat 15 vrouwen een nagenoeg continue postmenopauze oestrus hadden (scoregetal $\geqslant 24$). Dit is 5,4% van de 274 vrouwen, die aan de laatste algehele screening (najaar 1967) hadden deelgenomen.

Daar door verschillende onderzoekers op de bijnier gewezen is als oorsprong van de oestrogeenproductie in de postmenopauze zijn door ons gedurende 10 dagen van 5 vrouwen met een hoog scoregetal (28 of meer) urinesedimenten onderzocht, terwijl zij op de 4de, 5de en 6e dag 25 mg prednison per dag toegediend kregen. Hierbij bleek, dat alle vrouwen duidelijk op suppressie van de bijnier reageerden. Het totaal scoregetal van 19 voor de groep van 5 (maximaal $5 \times 4 = 20$)

daalde op de 5de dag tot 8, terwijl na staken van de prednison toediening oestrogene activiteit cytologisch spoedig weer waarneembaar was.
Het endocrinologisch chemisch onderzoek toonde een duidelijke overeenkomst met het cytologisch onderzoek. Vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus (scoregetal $\geqslant 24$) hadden gemiddeld een hogere oestrogeen excretie (oestron + oestriol = 10.8 µg) dan zij, die nimmer het verschijnsel van postmenopauze-oestrus vertoond hadden (5.2 µg).

Als resultaat van het cardiovasculair onderzoek kan gezegd worden, dat geen der indicatoren van atherosclerose, zoals belastende anamnese, afwijkende E.C.G.-bevindingen, veranderde bloedlipiden samenstelling, afwijkingen aan hart en grote vaten op de thoraxfoto, en atherosclerotische veranderingen in het fundusbeeld, minder vaak voorkwam bij de oestrogroepen dan bij de controlegroep. Ook de groep met continue oestrogene activiteit (scoregetal $\geqslant 24$) vormde hierop geen uitzondering.
De cardiovasculaire anamnese leverde, wat betreft de ernstige vorm van angina pectoris, minder gevallen op in oestrogroep I dan in de andere groepen. Na toevoeging van oestrogroep II aan oestrogroep I waren deze verschillen practisch weer verdwenen.
Afwijkende E.C.G.-bevindingen kwamen minder voor in de controlegroep dan in de oestrogroepen, terwijl dit verschil nog duidelijker naar voren kwam bij vergelijking met de vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus.
Het röntgenologisch onderzoek van het hart bleek geen gunstiger beeld op te leveren voor de oestrogroepen.
Het bloedlipiden onderzoek, dat bepaling van cholesterol, fosfolipoïden, triglyceriden, het percentage α- en β-lipoproteïnen en prae-β-lipoproteïnen omvatte, leverde iets hogere waarden bij oestrogroep I voor het cholesterol, fosfolipoïd en triglyceride gehalte dan voor de controlegroep. Dit was in versterkte mate (maar overigens statistisch niet significant) het geval bij vrouwen met een continue postmenopauze-oestrus, nl. 269 mg % versus 246 mg % voor het cholesterol gehalte, 275 mg % versus 250 mg % voor het fosfolipoïd, en 1.98 gr/liter

versus 1.6 gr/liter voor het triglyceride gehalte.
In de voedingsanamnese bestond tussen de groepen geen verschil.
Ook in het fundusbeeld waren geen duidelijke verschillen betreffende atherosclerotische veranderingen tussen de groepen.
Bij het lichamelijk onderzoek waren er iets meer systolische geruisen te horen in de controlegroepen dan in de oestrogroepen.
Tenslotte is ter completering van het materiaal een correlatie matrix gemaakt van alle gemeten variabelen. Zowel positieve als negatieve correlaties zijn vermeld en zo mogelijk geïnterpreteerd.
Een verlate menopauze leeftijd werd geconstateerd bij vrouwen met duidelijke oestrogene activiteit na de menopauze.
Een mogelijke invloed van digitalis op de cytologische uitkomsten werd onderzocht, maar niet overtuigend aangetoond.
De voorlopige cijfers over de follow-up gedurende 4 jaren betreffende sterfte aan hart- en vaatziekten geven geen enkele aanduiding voor de juistheid van de hypothese van Wilson, dat natuurlijke oestrogenen een beschermende invloed zouden hebben t.a.v. deze aandoeningen.
Langere follow-up blijft echter nodig voor meer gefundeerd onderzoek.
Als eindconclusie van dit onderzoek moet men stellen, dat uit het vergelijkend onderzoek niet blijkt, dat vrouwen, die na de menopauze oestrogenen produceren bevoorrecht zijn ten opzichte van de vrouwen uit de controlegroep, wat betreft manifestaties van atherosclerose en coronairsclerose.
Intussen wil deze studie niets afdoen aan het belang van de hormonale behandeling ter vermindering van menopauzeklachten. Deze behandeling is dan wel geen preventieve, zoals Wilson bedoelt, maar blijft als curatieve behandeling voor de betrokken vrouwen van grote betekenis.

In the United States R. A. Wilson advocates the administration of oestrogenic drugs as a broad spectrum prophylaxis of various diseases occurring in the postmenopausal woman. He is of the opinion that the process of atherosclerosis in particular could effectively be prevented by adequate substitution therapy.

In Western countries slightly less than 10% of normal postmenopausal women cytologically show oestrogenic signs of endogenous origin. This phenomenon of „postmenopausal oestrus" is determined to a large degree by the presence of overweight and to a lesser degree by coexisting diabetes and hypertension.

The question arose as to whether women exhibiting „postmenopausal oestrus" would be less liable to cardiovascular disease, in particular signs of the atherosclerotic process, than a control group matched for weight, blood pressure and clinical diabetes. As a preliminary issue more information had to be collected on the duration and the nature of postmenopausal oestrogenic effects.

The author screened almost all postmenopausal women belonging to his practice by means of hormonal cytology (urinary sediment smears) in 1965 and rescreened them in 1967. These cytological screenings were the basis for the formation of three groups:

1. 20 women with recent evidence of oestrogenic activity (some of them had also oestrogenic smears in the year 1965).
   OESTROGROUP I.
2. 20 women with no oestrogenic smears in 1967, but oestrogenic smears in 1965.
   OESTROGROUP II.
3. 40 women who had never shown oestrogenic smears. This control group consisted of a randomly selected part and an „adjustment

part", in order to obtain a group match regarding the variables weight, blood pressure, diabetes and age.

A longitudinal cytological study of postmenopausal oestrus was carried out by making 8 smears at weekly intervals in 40 women (20 belonging to oestrogroup I, 10 to oestrogroup II and 10 to the control group). Shortly after these cytological series a 24-hr sample of urine was obtained from most of them in order to study steroid excretion (oestrone, oestriol, androsterone, aeticholanolone, total 17 ketosteroids, total 17-hydroxycorticosteroids).

The results of the cytological and hormonal studies showed the following: 1. there are no systematic cyclic variations in oestrogenic activity; 2. there is a trend for the phenomenon of postmenopausal oestrus to be continuous in some women; in others it is occurring incidentally; 3. Prednisone suppression tests in 5 women selected because of continuous oestrogenic activity provided convincing evidence of an adrenocortical factor contributing to this phenomenon; 4. women with cytological evidence of continuous oestrogenic activity had higher excretion of oestrogens (mainly oestriol) and slightly lower excretion of androgenic metabolites than women without oestrogenic cytology.

The cardiovascular investigation consisted of a clinical history, physical examination (including the ocular fundus), electrocardiography, a standardised X-ray of the chest and determination of serum lipids (cholesterol, phospholipids, α- and β-lipoproteins, triglycerides).

Cardiovascular history revealed slightly less cases complaining of angina pectoris in oestrogroup I compared with the other groups (the difference was not significant). Electrocardiographic abnormalities evidencing ischaemic haert disease were somewhat more frequent in both oestrogroups than in the control group (not significant). The same trend was apparent concerning serum lipid pattern: the levels were slightly higher in the oestrogroups and the α/β-ratio of lipoproteins was not more favourable with respect to the atherosclerotic process in the oestrogroups than among controls. Also, diameter of the heart X-ray examination and the vascular pattern in the retina did not show any significant differences which could be interpreted as evidence for a favourable effect of endogenous („natural") oestrogens on the

cardiovascular system of postmenopausal women.
Relationships between all variables were studied with the help of a correlation matrix. As an interesting co-product it was found that in women with continuous oestrogenic activity after the menopause, menstruations had stopped at a later age (on the average 2 years later than the controls).
A preliminary report of follow up data from a national study on the issue of postmenopausal oestrogens and cardiovascular deaths (specified according to I.C.D.-code) is included in this thesis. Again, no evidence was found for a protective effect substantiating Wilson's hypothesis.
Is is concluded that there is no scientific evidence for initiating prophylactic trials with oestrogenic drugs in apparently healthy women at menopausal age. Nevertheless oestrogens retain their place as a valuable tool in alleviating menopausal symptoms related to oestrogenic deficiency.

PROJECT KAMPERFOELIE Formulier A

Datum onderzoek: dag , maand , jaar
Codenummer arts:
Codenummer patiënt:

Achternaam (eerste 8 letters, blokschrift)

Woonplaats, indien anders dan arts:

Geboortedatum: dag , maand , jaar

Burgerlijke staat:
(omcirkelen) ongehuwd gehuwd gehuwd geweest

Kintertal (= aantal levend geborenen):

Medische verzorging:
(omcirkelen) particulier Politie of IZA Overige Ziekenfondsen

---

ANAMNESE (omcirkelen, indien antwoord positief)

Vroeger: uterusamputatie mamma-amputatie
galblaasoperatie galstenen aangetoond, niet geopereerd
Menopauze: natuurlijk kunstmatig

Thans: huidig gebruik van hormonen
corticosteroïden oestrogenen andere hormonen
Is patiënte bij u bekend als lijdende aan:
diabetes mellitus hypertensie

ONDERZOEK:

zonder jas en schoenen — Gewicht in kg:
Lengte in cm:

patiënt zit, meting auscult. afronden 0 of 5 — Bloeddruk systolisch:
diastolisch:

Avondurine met Clinistix: pos. neg.

Ochtendurine, endocriene cytologie (niet invullen)
0 1 2 3 4 5

NEDERLANDS HUISARTSEN INSTITUUT Formulier B
Mariahoek 4, Utrecht.
Tel. 030-19946.

Project „Kamperfoelie"

MUTATIE

Codenummer arts:

Mevrouw/Mejuffrouw

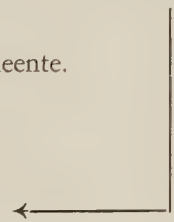
(volledige naam
met voorletters)

geboortedatum: codenummer patiënt:

behoort vanaf (datum) niet meer tot mijn praktijk; reden daarvan is (omcirkelen):

Overleden / Verhuizing / Verandering arts / Onbekend.

Nieuw adres:
Nieuwe huisarts:
Indien onbekend, dan achterhalen via
Ziekenfonds:
Bevolkingsregister gemeente.



NEDERLANDS HUISARTSEN INSTITUUT Formulier C
Mariahoek 4, Utrecht.
Tel. 030-19946.

Project „Kamperfoelie"

Codenummer arts:

EIGEN REGISTRATIE NEOPLASMA

Bij Mevrouw/Mejuffrouw

Geboortedatum: codenummer patiënt:
is in de maand van het jaar

de diagnose gesteld op:
(specifikatie naar lokalisatie en zo mogelijk naar type)

Eventuele pathologisch-anatomische bevestiging (omcirkelen):

NEEN / JA, biopsie of curettement

NEEN / JA, operatiepreparaat

NEEN / JA, obduktie

ALBEAUX - FERNET M., *La ménopause.*
Les Cahiers baillière 1969.

DE ALLENDE I. L. L. ORIAS O., *Cytology of the human vagina.*
Paul B. Hoeber, New York, 1950.

APPLEZWEIG N., *Hormones and carcinogenesis.*
Steroid Drugs Mc. Graw-Hillbook company 1962.

ASTWOOD E. B., *Estrogens and progestins.* Chapter 69.
The pharmagological basis of therapeutics by Goodman L. S. and Gilman A. 1966.

BAANDERS-VAN HALEWIJN E. A. et al., *Niet-cyclische oestrogene activiteit na de menopauze.*
Dais Gynaikologoon, 285. 1968.

BARLOW J. J. et al., *Estradiol production after ovariectomy for carcinoma of the breast.*
New. Engl. J. Med. 280, 633, 1969.

BEECHAM CL. et al., *Current concepts of estrogen replacement therapy. A round table conference.*
Excerpta medica foundation 1966.

BLACBURN H. et al., *The electrocardiogram in population studies; a classification system.*
Circulation 21, 1160, 1960.

BIRKENHÄGER W. H., *Hypertensiepatronen in de retina.*
Huisarts en wetenschap 13, 323, 1970.

BROEDERS G. H. B., *Röntgencastratie wegens climacteriële bloedingen.*
Acad. proefschrift, 137, 1967.

BROEDERS G. H. B., *De betekenis van de endocriene functie van het ovarium voor de preventie van coronair-sclerose, en de nadelige gevolgen van vroegtijdige castratie.*
N.T.v.G. 113, 13.

BOUTKAN J., *A.B.C. van het E.C.G.*
Uitg. Noorduyn en Zn. 1969.

BRÜHL K. G. DE BOURGRAAF J. E., *Voorlopige ervaringen met de cervicale uitstrijkmethode in een huisartspraktijk.*
Huisarts en wetenschap, 11, 382.

V. BUCHEM F. S. P., *Atherosclerosis and nutrition.*
Nutritio et Dieta 4, 122, 1962.

V. BUCHEM F. S. P., *Cardiovascular disease and serumcholesterol.*
Angiology 15, 424, 1964.

V. BUCHEM F. S. P., *De pathogenese van atherosclerotische complicaties bij de mens.*
N.T.v.G. 111, 1793.

V. BUCHEM F. S. P. DALDERUP L. M., *The town of Zutphen, the Netherlands.*
In: Ancel Keys. et. al. Acta med. scand. 1967.

CHARLES D. V. LEEUWEN L. HOWARD TURNER J., *Significance of cornified cells in the vaginal smear of postmenopausal women.*
Am. J. Obst Gynec. 94, 527, 1966.

CHOU T. - HELM. R. A., *Clinical vectorcardiography.*
Grune en Stratton, New York 1967.

DAVIDSOHN AND HENRY., *Clinical Diagnosis by laboratory methods.*
Saunders-company, 559, 1969.

DAVIS M. E., *Long-term estrogens substitions after the menopause.*
Clin. Obst. Gynec. 7, 558, 1964.

DAVIS M. E., *Long-term estrogens substion and atherosclerosis.*
Am. J. Obst. en Gynec. 82, 1003, 1961.

DAVIS M. E., *Estrogens and the aging process.*
J. A. M. A. 196, 129, 1966.

DEFARES J. G., *Oestrogene stoffen en kanker.*
N.T.v.G. 110, 1276.

DINGMAN J. F. LIM N. Y., *Androgen metabolism in patients with hypercholesteremia and coronary actery disease.*
J.A.M.A. 100, 1963.

DOORENBOS H., *Aandoeningen van hypophyse en bijnierschors.*
Uitgave Ned. bibliotheek der Geneeskunde. Deel II, 1966.

DORHOUT MEES E. J., *Diagnostiek en behandeling van hypertensie bij oudere mensen.*
N.T.v.G. 113, 1597.

DROGENDIJK A. C., *Ovarium carcinoom.*
Huisarts en wetenschap II, 279.

DURRER D., *Ischaemische hartziekten en de huisarts.*
N.T.v.G. 110, 1777.

DURRER D., *Enkele anamnestische criteria bij diagnostiek en verloop van angina pectoris en hartinfarct.*
N.T.v.G. 115, 1141.

EVANS R. B. MARMORSTON J., *Mental functioning and Premarin therapy in cardiovascular and cerebrovascular disease.*
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 529, 1965.

EVERSE J. W. R., *„Wilson treatment".*
N.T.v.G. 110, 783.

MC EWEN D. C. et al., *Ovarian failure and the menopause.*
Can. med. associating. 92, 962, 1965.
FREDRICKSON D. S. et al., *Fat transport in lipoproteïns.*
New. Engl. J. of Medicine 276, 1967.
FURMAN R. H. et al., *The influence of androgens, estrogens and related steroids on serum lipids and lipoproteins.*
Am. J. of Medicine 80, 1958.
FURMAN R. H., *Endocrine factors in atherogenesis.*
Atherosclerosis - chapter VI - 375. Elsevier Publisching Company 1969.
GAARENSTROOM J. H., *Middelen tegen atherosclerose.*
N.T.v.G. 110, 469.
GERSBERG H. et al., *Hypertriglyceridemia during treatment with estrogen and oral contraceptives.*
Obst. Gynec, 31. 186, 1968.
GRANAAT D., *Behandeling van klachten in het climacterium.*
N.T.v.G. 113, 1562.
GORDON G. S., *Osteoporosis. Diagnosis and treatment.*
Texas State J. of Medicine 57, 740, 1961.
GORDON H. W. et al., *The effect of digitalis therapy on the vaginal cytology in postmenopausal females.*
Am. J. Obst. Gynec. 94, 524, 1966.
GROEN J. VAN DER HEIDE R. M., *Atherosclerose en coronair thrombose.*
Uitg.. Wijt. 1956.
GROEN J., *Het acute myocardinfarct, een psychosomatrische ziekte.*
Erven Bohn 1965.
GROEN J., *De invloed van etnische en psychosociale factoren in de pathogenese van atherosclerose en coronaire hartziekten en hun betekenis voor therapie en preventie.*
N.T.v.G. 110, 1907.
HAGER H., *Die Beurteiling der Augen hintergrunden bei Hypertonie.*
Freie Universität Berlin.
HART P. G., *Behandeling van klachten in het climacterium.*
N.T.v.G. 112, 1062.
HART P. G., *Kan het Kwaad? De toediening van oestrogene stoffen aan vrouwen in de postmenopauze.*
Openbare les. Erven Bohn. 1968.
VAN HEERDE A. F. et al., *Klinische en electrocardiografische onderzoekingen en bepalingen van het cholesterolgehalte van het serum bij 694 bejaarden.*
N.T.v.G. 113, 596.
HEINEN G. SIEGEL P., *Die wirkung von kongugierten Östrogenen auf die Vaginal- und Uterusschleimhaut.*
Dtsch. med. Wschr. 35, 1553, 1966.

HELMAN L. et al., *Thyroid - androgen interrelations and the hypocholesteremia effect of androsteron.*
936, 1959.

HENNEMAN PH. H., *Postmenopausal osteoporosis.*
Clin. Obst. Gynec. 7, 531, 1964.

HEIJDEN S., *Ishaemic heartdisease in women.*
Atherosclerosis, chapter 5. 289. Elsevier Publishing Company, 1969.

HOUTSMULLER A. J., *Oogheelkundige aspecten van atherosclerose.*
Atherose - okt., 1968.

JANSSENS J., *Het climacterium.*
Huisarts en wetenschap 11, 59, 1968.

JASZMANN L., *De overgangsjaren van de vrouw.*
1968.

JESSERER H., *Osteoporose.*
Uitg. Erich Blaschker, Berlin, 1963.

JESSERER H., *Osteopathiën.*
Klin. der Gegenwart, Band IX. „Neufassung 1971".

KEIJS A., *Epidemiological studies related to coronary heartdisease*
Acta med. scand. 1967.

LAURITZEN CH., *Östrogenbehandlung in Klimakterium. Medizinische aussprache.*
Mediz. Welt 51, 2893, 1965.

LAURITZEN C. H., *Das Klimakterium.*
Medizinische Mitteilungen 29, 1968.

LEBHERZ. TH. B., FRENCH L., *Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome.*
Obst Gynec. 33, 795, 1969.

LENCIONI L. J., *Comparative and statistical study of vaginal and urinary sediment smears.*
J. Clin. endocrin. 13. 263.

LINTHORST G., *Menopauze en postmenopauze.*
N.T.v.G. 111, 769.

LIU W., *Continued estrogen throughout menopause.*
Acta Cytol. 9, 400, 1965.

MASAREI J. R. et al., *Lipoprotein electrophoretic patterns, serum lipids, and coronary heartdisease.*
Brit. Med. J. I, 78, 1971.

MARMORSTON J. et al., *Effects of long-term estrogen therapy on serum cholesterol and phospholipids in men with myocardial infarction.*
Ann. intern, med. 51. 972, 1959.

MEEMA H. E. et al., *Loss of compact bone due to menopause.*
Obst. Gynec. 26, 333, 1965.

MEHRING W. HEINEN G., *Zur behandlung des Klimacterischen Syndroms mit einem neuen Östrogen.*
Med. Klinik, 35, 1380, 1968.

MEIJLER F. L., *De anamnese van coronaria ziekten.*
N.T.v.G. 112, 1881.

MEIJLER F. L., *Een „Deltaplan" ter bestrijding van de sterfte aan hart- en vaatziekten.*
N.T.v.G. 114, 347.

MICHAEL C. M. et al., *Further psychometric evaluation of older women. The effect of estrogen administration.*
J. of Geront. 25, 337, 1970.

MORCHOE P. J. O'. MORCHOE C. C. C. O'., *Urinary cytology in reproductive endocrinology.*
Am. J. Obst. Gynec. 479, 1967.

MULLER H. K. DE WAARD F., *Het Project „Kamperfoelie".*
Huisarts en Wetenschap 9, 307, 1966.

NICOL T. et al., *Estrogen: the natural stimulant of body defence.*
J. endocrin, 30, 277, 1964.

PANNIER R. VERSTRAETE M., *Arteriele hypertensie.*
Ned. Bibliotheek der Geneeskunde deel 8, 1966.

PAPANICOLAON A. D. et al., *Endocrine function in postmenopausal women.*
J. Obst Gynec. 76, 317, 1964.

PAPANICOLAOU A. D. et al., *Hormone excretion patterns in perimenopausal women.*
J. Obst. Gynec. 76, 308, 1964.

PARRISH H. M. et al., *Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis.*
Am. J. Obst. Gynec. 99, 155, 1967.

POLANO M. K., *Xanthomatosen.*
N.T.v.G. 111, 2057.

PRIES C., *Bloedlipiden en atherosclerotische complicaties.*
N.T.v.G. 111, 1593.

RAEMAKERS C. L.,*Afwijkingen in de fundus oculi bij mannen tussen 42 en 62 jaar in verband met leeftijd, bloeddruk en cardiovasculaire afwijkingen.*
Acad. proefschrift 1969.

REID D. D., *A cardiovascular study of British postal workers.*
Lancet 1, 614, 1966.

REIFENSTEIN E. C., *Calcium metabolism and osteoporosis.*
Medical news, 2 Schering.

REISEL J. H., *Hypertensie en atherosclerosis.*
N.T.v.G. 113, 2015.

RHOADES F. P., *Progress in the management of breast cancer and hypoestrogenism in the aging female.*
J. Am. Geriatrics Society XII, 877, 1964.

RIVIN A. H. DIMITROF S. P., *The incidence and severity of atherosclerosis in estrogentreated males, and in females with a hypoestrogenic or a hyperestrogenic state.*
Circulation, 9, 533, 1954.

ROBINSON R. W. LEBEAU R. J., *Effect of conjugated equine estrogens on serum lipids and the clotting mechanism.*
J. Atheroscler. Res. 5, 120, 1965.

ROSE G. A., *The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys.*
Bull. World Health Organisation, 27, 645, 1962.

SARTWELL PH. et al., *Thromboembolism and oral contrceptives.*
Am. J. of Epidemiology, 90, 365, 1969.

SAUTTER H. *The fundus of the eye.*
Atherosclerosis, chapter 9, 713. Elsevier Publishing Company, 1969.

SCHAMROTH L., *An introduction to electro-cardiography.*
Blackwell scientific publication. Oxford and Edinburgh, 1968.

SCHELLEN A. M. G. M., *Hormonale behandelingsmogelijkheden voor de vrouw in de overgangsjaren.*
Geneeskundige Gids I, 83.

SCHEINFELD A., *The mortality of men and women.*
Scientific American, 198, 22, 1958.

SCHETTLER G., *Arteriosclerose.*
Klinik der Gegenwart XI, 273, 1969.

SCHETTLER G. et al., *Pathophysiological and clinical aspects of lipid metabolism.*
Symposium, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.

SCHORNAGEL H. E., *Pathologische anatomie van vaatziekten bij het ouder worden.*
N.T.v.G. 111, 1789.

SCHWARZ F. et al., *Klinisch endocrinologisch onderzoek.*
Erven J. Bijleveld, 1960.

SNOEYING R., *Ovulatieremmers en het intreden van postmenopauze.*
Het hormoon, 14, 1967.

DE SOTO - HARTGRINK M. K., *Epidemiologie van ischaemische hartaandoeningen.*
Academisch Proefschrift 1968.

STAMLER J. et al., *The coronary drug project.*
J.A.M.A. 214, 1303, 1970.

STAPERT F. P., *Vetstofwisselings-anomaliën, klassificatie en klinische interpretatie.*
Actuele Diagnostiek, deel III.

TAUSK M., *Pharmacologie van de hormonen.*
Noord Hollandse Uitgeversmij. 1969.

TAUSK M., *Oral contraceptives and the incidence of thrombosis.*
Drug-induced diseases, vol 3.
Excerpta Medica foundation 1969.

THIJSSEN J. H. H., *Steroid excretion pattern in postmenopausal women.*
Achtiende jaarboek van kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland, 171. 1968.

THIJSSEN J. H. H. VEEMAN W., *A gaschomatographic method for the measurement of smalle amounts of oestrogens in urine.*
Steroids 11, 369, 1968.

VAGUE J., *Origines, evolution et traitments des obésités.*
Excerpta Medica Foundation, 1968.

VAGUE J., *Physiopathology of adipose tissue.*
Excerpta Medica Foundation, 1969.

VLES R. O. et al., *Influence of type of dietary fat on cholesterol induced atherosclerosis in the rabbit.*
J. Atheroscler. Res., 4. 170, 1964.

VONK J. TH. CH.,*Diagnose, therapie en prognose van coronair sclerose.*
N.T.v.G. 111, 1821.

DE WAARD F. V. D. BURGT A. TH., *Het tijdstip van de menopauze.*
N.T.v.G. 109, 289.

DE WAARD F., *De gynaecologische anamnese van vrouwen met coronairlijden.*
Huisarts en Wetenschap, 9, 435, 1966.

DE WAARD F., *Oestrogene stoffen en kanker.*
N.T.v.G. 110, 818.

DE WAARD F., *Prospectief kankeronderzoek met huisartsen.*
Voordracht op de algemene kankerdag 8-11-1967.

DE WAARD F., BAANDERS - V. HALEWIJN E. A., *Cross-sectional data on oestrogenic smears in a postmenopausal population.*
Acta cytologica, 13, 675, 1969.

DE WAARD F. THIJSSEN J. H. H., *Relationship between hormonal cytology and steroid excretion in postmenopausal women.*
Congres Domburg 1969.

DE WAARD F. POT H. TONCKENS NANNINGA N. E. BAANDERS - V. HALEWIJN E. A. THIJSSEN J. H. H., *Longitudinal studies on the phenomenon of postmenopausal estrogen production.*
Acta cytologica (nog te publiceren).

VAN WAVEREN HOGERVORST G. D. ROODVOETS A. P., *Nuchter blijven voor laboratorium onderzoek.*
N.T.v.G. 112, 1457.

WILLIAMS T. J. NOVAK E. R., *Effect of castration and hyterectomy on the female cardiovascular system.*
Geriatrics, 852, 1963.

WILSON R. A. WILSON TH. A., *The fate of the nontreated postmenopausal woman.*
J. Amer. Geriatric Soc. 11, 347, 1963.

WILSON R. A., *Specific procedures for the elimination of the menopause.*
Western J. of surgery-obstetries and gynaecology 71, 110, 1963.

WILSON R. A., *The estrogen cancer myth.*
Clinical Medicine 71, 1343, 1964.

WILSON R. A., *The roles of estrogen and progestesone in breast and genital cancer.*
J.A.M.A. 327, 1962

WILSON R. A., *Vrouw zijn en blijven (vert. Feminine Forever).*
Uitg. A. W. Bruna en Zn. Utrecht 1966.

WÜRSTELE A. ZELDER O., *Oestrogen ausscheidung vor und nach ovariektomie bei Frauen in der Prä- und Postmenopause.*
Arch. Gynäkol. 203, 184, 1966.

DE WIJN J. F., *Fysiologie van de veroudering van de gezonde bejaarde mens.*
in: Medische Gerontologie. v. Gorcums Comp. n.v. 1970.

VAN ZOEREN M. et al., *Osteoporose.*
Colloquium Apeldoorn 1966.

ZEGVELD G., *Bestrijding van de sterfte aan hartinfarct.*
N.T.v.G. 113, 1069.

Hindrik Pot werd op 10 november 1920 geboren te Delfzijl.
In 1941 behaalde hij het Gymnasium B diploma aan het Gereformeerd Gymnasium te Kampen.
Hierna studeerde hij met onderbreking gedurende de laatste oorlogsjaren geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen, waar in juli 1948 het semi-artsexamen werd afgelegd. Op 7 oktober 1949 legde hij in Utrecht het artsexamen af. Hierna vervulde hij zijn dienstplicht als officier van gezondheid.
Nadat hij een jaar als associé in een huisartsenpraktijk te Kampen had gewerkt, zette hij deze praktijk vanaf 1 juli 1952 zelfstandig voort.
Naast verschillende maatschappelijke functies heeft hij in de medische professie jarenlang het voorzitterschap bekleed van de plaatselijke huisartsen vereniging en was hij lid van het afdelingsbestuur van de kring Zwolle.
Thans is hij plaatsvervangend vertrouwensarts van de Kon. Ned. Mij. tot bevordering der Geneeskunst en voorzitter van de plaatselijke afdeling van het Groene Kruis.